I848031

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I848031 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：108146307 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 17 日

(51)Int. Cl.： ***C07D403/12 (2006.01)*** ***A61K31/404 (2006.01)***
A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/17 美國 62/780,667

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)
美國

(72)發明人：布魯德尼 麥可 BRODNEY, MICHAEL (US)；曹 景蓉 CAO, JINGRONG (US)；柯米 裘 H COME, JON H. (US)；達金 雷斯里 A DAKIN, LESLIE A. (US)；丹尼斯 法蘭柯斯 DENIS, FRANCOIS (CA)；多爾奇 瓦倫 A DORSCH, WARREN A. (US)；佛堤爾 安尼 FORTIER, ANNE (CA)；葛儂 凱文 GAGNON, KEVIN (US)；哈默爾 馬汀 HAMEL, MARTINE (CA)；胡 康年 HU, KAN-NIAN (US)；克魯格 伊藍 B KRUEGER, ELAINE B. (US)；李弗 布萊恩 LEDFORD, BRIAN (US)；麥迪克 亞歷斯 MEDEK, ALES (US)；那莎庫瑪 蘇甘希 S NANTHAKUMAR, SUGANTHINI S. (US)；尼可拉斯 奧利維爾 NICOLAS, OLIVIER (CA)；羅斯 彼德 ROSE, PETER (US)；薩耶格 卡米爾 SAYEGH, CAMIL (US)；森特 提摩西 J SENTER, TIMOTHY J. (US)；施 誼 SHI, YI (US)；雪思塔 慕那 SHRESTHA, MUNA (US)；王 天生 WANG, TIANSHENG (US)；維特科斯 法斯 WITKOS, FAITH (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101641339A WO 03/104180A

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：56 項 圖式數：59 共 493 頁

(54)名稱

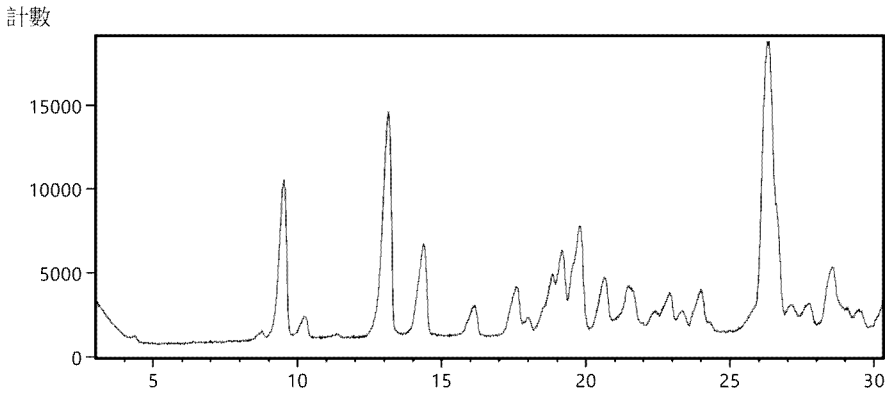
APOL1 抑制劑及其使用方法

(57)摘要

本發明提供至少一種實體，其係選自式(**I**)化合物、其固態形式、包含其之組合物；及其使用方法，包括用於治療局部區段性腎小球硬化(FSGS)及/或非糖尿病性腎病(NDKD)。

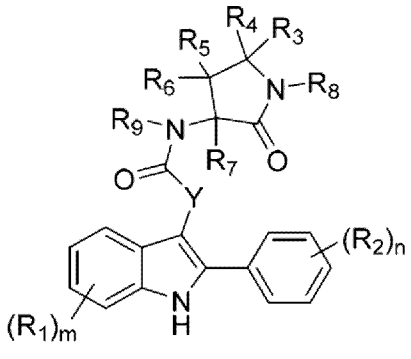
The disclosure provides at least one entity chosen from compounds of formula (**I**), solid state forms of the same, compositions comprising the same, and methods of using the same, including use in treating focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and/or non-diabetic kidney disease (NDKD).

指定代表圖：


計數
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30

【圖1】

特徵化學式：


R4
R3
R5
R6
N
R8
R9
N
R7
O
O
Y
(R2)n
N
H
(R1)m

(I)

公告本

I848031

【發明摘要】

【中文發明名稱】

APOL1抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF APOL1 AND METHODS OF USING SAME

【中文】

本發明提供至少一種實體，其係選自式(I)化合物、其固態形式、包含其之組合物；及其使用方法，包括用於治療局部區段性腎小球硬化(FSGS)及/或非糖尿病性腎病(NDKD)。

【英文】

The disclosure provides at least one entity chosen from compounds of formula (I), solid state forms of the same, compositions comprising the same, and methods of using the same, including use in treating focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and/or non-diabetic kidney disease (NDKD).

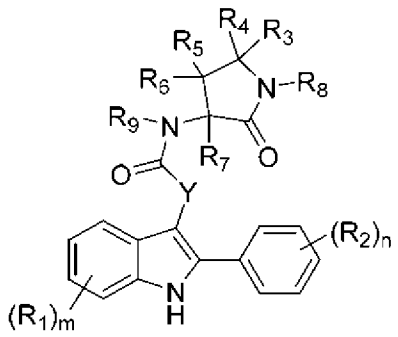
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

APOL1抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF APOL1 AND METHODS OF USING SAME

【技術領域】

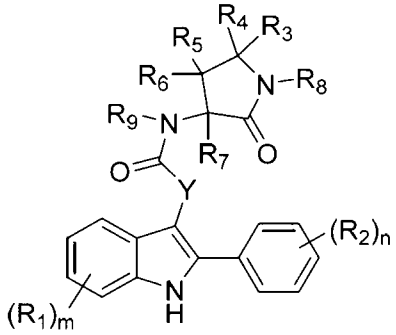
【0001】 本發明提供可抑制脂蛋白元L1 (APOL1)之化合物及使用彼等化合物來治療局部區段性腎小球硬化(FSGS)及/或非糖尿病性腎病(NDKD)之方法。在一些實施例中，FSGS及/或NDKD與2個常見*APOL1*遺傳變體(G1：S342G:I384M及G2：N388del:Y389del)中之至少一者相關聯。

【先前技術】

【0002】 FSGS為一種造成蛋白尿及腎功能進行性降低之足細胞(腎小球內臟上皮細胞)疾病。NDKD為一種特徵在於高血壓及腎功能進行性降低的疾病。人類遺傳學支持G1及G2 *APOL1*變體在誘導腎病方面的致因性作用。具有2個*APOL1*風險等位基因之個體發展原發性(特發性)FSGS、人類免疫缺乏病毒(HIV)相關FSGS及NDKD之風險增加。目前，FSGS及NDKD用對症療法控制(包括使用腎素血管緊張素系統之阻斷劑進行血壓控制)，且可對患有FSGS及嚴重蛋白尿之患者提供高劑量類固醇。皮質類固醇誘導少數患者中之緩解且與多種副作用相關。此等患者，特定而言具有2個*APOL1*風險等位基因之最近的撒哈拉以南非洲血統之個體，經歷快速疾病進展，導致末期腎病(ESRD)。因此，醫學上急需針對FSGS及NDKD之治療。

【發明內容】

【0003】 本發明之一個態樣提供選自以下之至少一種實體：式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其可用於治療由APOL1介導的疾病，諸如FSGS及NDKD。舉例而言，該至少一種實體可選自式(**I**)化合物：



(I) ，

其中：

(i) 各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

鹵基，

羥基，

硫醇基，

胺基，

氰基，

-OC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)OC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS(O)$_2$C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-S(O)$_2$NHC$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHS(O)$_2$芳基，

-S(O)$_2$NH芳基，

-NHS(O)$_2$雜芳基，

-S(O)$_2$NH雜芳基，

-NHC(O)NHC$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，

-NHC(O)NH雜芳基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C$_2$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

苯甲氧基、苯甲基胺基或苯甲硫基，

3至6員雜環烯基，

3至6員雜環烷基，及

5及6員雜芳基；或

兩個$\mathbf{R_1}$基團與其所連接之碳原子一起形成C_4-C_8環烷基、芳基或雜芳基；

(ii)　各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自

鹵基，

羥基，

硫醇基，

胺基，

氰基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS(O)$_2$$C_1$-$C_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-S(O)$_2$NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHS(O)$_2$芳基，

-S(O)$_2$NH芳基，

-NHS(O)$_2$雜芳基，

-S(O)$_2$NH雜芳基，

-NHC(O)NHC_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，

-NHC(O)NH雜芳基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_2-C_4直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基；

(iii) **m**係選自0、1、2、3及4；

(iv) **n**係選自0、1、2、3、4及5；

(v) **Y**係選自二價C_1-C_8直鏈及分支鏈烷基、二價C_1-C_8直鏈及分支鏈烷氧基、二價C_1-C_8直鏈及分支鏈胺基烷基及二價C_1-C_8直鏈及分支鏈硫烷基，其中該等二價烷基、二價烷氧基、二價胺基烷基及二價硫烷基視情況經選自以下之至少一個基團取代：

C_1-C_6烷基，

芳基，

雜芳基，

鹵基，

羥基，及

胺基；

(vi) R_3及R_4中之每一者係獨立地選自

氫，

羥基，

硫醇基，

胺基，

鹵基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，或

R_3及R_4與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_6環烷基或羰基；

(vii) R_5及R_6中之每一者係獨立地選自

氫，

硫醇基，

胺基，

鹵基，

羥基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

-OC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)OC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS(O)$_2$$C_1$-$C_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-S(O)$_2$NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHS(O)$_2$芳基，

-S(O)$_2$NH芳基，

-NHS(O)$_2$雜芳基，

-S(O)$_2$NH雜芳基，

-NHC(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，及

-NHC(O)NH雜芳基；

(viii) R_7、R_8及R_9中之每一者係獨立地選自氫，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，及

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基。

【0004】 在本發明之一個態樣中，式I化合物可選自式(I)化合物：

其中：

(i) 各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

鹵基，

羥基，

氰基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_2-C_4直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

苯甲氧基，

3至6員雜環烯基，

3至6員雜環烷基，及

5及6員雜芳基；

(ii) 各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自

鹵基，

氰基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基；

(iii) **m**係選自0至4；

(iv) **n**係選自0至5；

(v) **Y**係選自二價C_1-C_8直鏈及分支鏈烷基，其中該等二價烷基視情況經選自以下之至少一個基團取代：

C_1-C_4烷基，

鹵基，及

羥基；

(vi) $\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_4}$中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，及

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，或

$\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_4}$與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_6環烷基或羰基；

(vii) $\mathbf{R_5}$及$\mathbf{R_6}$中之每一者係獨立地選自

氫，

羥基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，及

-OC(O)C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基；及

(viii) **R_7**、**R_8**及**R_9**中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基。

【0005】在本發明之一個態樣中，式I化合物係選自化合物1至135，因此該至少一種實體係選自化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。

【0006】在一些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含選自以下之至少一種實體：式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，醫藥組合物可包含選自以下之至少一種化合物：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。此等組合物可進一步包括至少一種額外活性醫藥成分及/或至少一種載劑。

【0007】本發明之另一態樣提供治療FSGS及/或NDKD之方法，其包含向有需要之個體投與選自以下之至少一種實體：式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接

受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物或包含該至少一種實體的醫藥組合物。在一些實施例中，該等方法包含投與選自以下之至少一種實體：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。

【0008】 在一些實施例中，治療方法包括向有需要之個體投與至少一種額外活性劑，該至少一種額外活性劑係在與選自以下之至少一種實體相同的醫藥組合物中：式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物；或作為單獨組合物。在一些實施例中，該等方法包含，以在相同醫藥組合物中或在單獨組合物中，投與選自以下之至少一種實體：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物與至少一種額外活性劑。

【0009】 亦提供抑制APOL1之方法，其包含向有需要之個體投與至少一種實體，該至少一種實體係選自式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物之、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物；或包含該至少一種實體的醫藥組合物。在一些實施例中，抑制APOL1之方法包含投與至少一種實體，該至少一種實體係選自化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物；或包含該至少一種實體的醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

【0010】 圖1描繪化合物2之形式A之XRPD繞射圖。

【0011】 圖2描繪化合物2之形式A之固態^{13}C NMR光譜。

【0012】 圖3描繪化合物2之形式A之^{19}F MAS (磁角旋轉)光譜。

【0013】 圖4描繪化合物2之形式A之TGA熱分析圖。

【0014】 圖5描繪化合物2之形式A之DSC曲線。

【0015】 圖6描繪化合物2之形式A之IR光譜。

【0016】 圖7描繪化合物2之水合物形式A之XRPD繞射圖。

【0017】 圖8描繪化合物2之水合物形式A之固態^{13}C NMR光譜。

【0018】 圖9描繪化合物2之水合物形式A之^{19}F MAS (磁角旋轉)光譜。

【0019】 圖10描繪化合物2之水合物形式A之TGA熱分析圖。

【0020】 圖11描繪化合物2之水合物形式A之DSC曲線。

【0021】 圖12描繪化合物2之水合物形式B之XRPD光譜。

【0022】 圖13描繪化合物2之水合物形式A及水合物形式B之混合物之^{19}F MAS (磁角旋轉)光譜。

【0023】 圖14描繪化合物2之水合物形式C之XRPD繞射圖。

【0024】 圖15描繪化合物2之水合物形式C之固態^{13}C NMR光譜。

【0025】 圖16描繪化合物2之水合物形式C之^{19}F MAS (磁角旋轉)光譜。

【0026】 圖17描繪化合物2之水合物形式C之TGA熱分析圖。

【0027】 圖18描繪化合物2之水合物形式C之DSC曲線。

【0028】 圖19描繪化合物2之水合物形式D之XRPD繞射圖。

【0029】 圖20描繪化合物2之水合物形式D之TGA熱分析圖。

【0030】 圖21描繪化合物2之水合物形式D之DSC曲線。

【0031】 圖22描繪化合物2之水合物形式E之XRPD繞射圖。

【0032】 圖23描繪化合物2之水合物形式E之TGA熱分析圖。

【0033】 圖24描繪化合物2之水合物形式E之DSC曲線。

【0034】 圖25描繪化合物2之水合物形式F之XRPD繞射圖。

【0035】 圖26描繪化合物2之水合物形式F之TGA熱分析圖。

【0036】 圖27描繪化合物2之水合物形式F之DSC曲線。

【0037】 圖28描繪化合物2之MTBE溶劑合物之XRPD繞射圖。

【0038】 圖29描繪化合物2之MTBE溶劑合物之TGA熱分析圖。

【0039】 圖30描繪化合物2之MTBE溶劑合物之DSC曲線。

【0040】 圖31描繪化合物2之DMF溶劑合物之XRPD繞射圖。

【0041】 圖32描繪化合物2之DMF溶劑合物之TGA熱分析圖。

【0042】 圖33描繪化合物2之DMF溶劑合物之DSC曲線。

【0043】 圖34描繪化合物2之非晶形式之XRPD繞射圖。

【0044】 圖35描繪化合物2之非晶形式之固態^{13}C NMR光譜。

【0045】 圖36描繪化合物2之非晶形式之^{19}F MAS (磁角旋轉)光譜。

【0046】 圖37描繪化合物2之非晶形式之DSC曲線。

【0047】 圖38描繪化合物87之形式A之XRPD繞射圖。

【0048】 圖39描繪化合物87之形式A之固態^{13}C NMR光譜。

【0049】 圖40描繪化合物87之形式A之^{19}F MAS (磁角旋轉)光譜。

【0050】 圖41描繪化合物87之形式A之TGA熱分析圖。

【0051】 圖42描繪化合物87之形式A之DSC曲線。

【0052】 圖43描繪化合物87之水合物形式A之XRPD繞射圖。

【0053】 圖44描繪化合物87之水合物形式A之固態^{13}C NMR光譜。

【0054】 圖45描繪化合物87之水合物形式A之^{19}F MAS (磁角旋轉)光譜。

【0055】 圖46描繪化合物87之水合物形式A之TGA熱分析圖。

【0056】 圖47描繪化合物87之水合物形式A之DSC曲線。

【0057】 圖48描繪化合物87之IPAc溶劑合物之濕潤樣本之XRPD繞射圖。

【0058】 圖49描繪化合物87之IPAc溶劑合物之真空乾燥樣本之XRPD繞射圖。

【0059】 圖50描繪化合物87之IPAc溶劑合物之固態^{13}C NMR光譜。

【0060】 圖51描繪化合物87之IPAc溶劑合物之^{19}F MAS (磁角旋轉)光譜。

【0061】 圖52描繪化合物87之IPAc溶劑合物之短暫真空乾燥樣本之TGA熱分析圖。

【0062】 圖53描繪化合物87之IPAc溶劑合物之真空乾燥樣本之TGA熱分析圖。

【0063】 圖54描繪化合物87之IPAc溶劑合物之短暫真空乾燥樣本之DSC曲線。

【0064】 圖55描繪化合物87之IPAc溶劑合物之真空乾燥樣本之DSC曲線。

【0065】 圖56描繪化合物87之非晶形式之XRPD繞射圖。

【0066】 圖57描繪化合物87之非晶形式之固態^{13}C NMR光譜。

【0067】 圖58描繪化合物87之非晶形式之^{19}F MAS (磁角旋轉)光

譜。

【0068】 圖59描繪實例3中使用之培養盤圖譜(map)。

【實施方式】

【0069】 本申請案主張2018年12月17日所申請之美國臨時申請案第62/780,667號之權益，該案之內容以全文引用之方式併入。

定義

【0070】 如本文所用，術語「APOL1」意謂脂蛋白元L1蛋白，且術語「*APOL1*」意謂脂蛋白元L1基因。

【0071】 如本文所用，術語「FSGS」意謂局部區段性腎小球硬化，其為一種造成蛋白尿及腎功能進行性降低之足細胞(腎小球內臟上皮細胞)疾病，且與2個常見*APOL1*遺傳變體(G1：S342G:I384M及G2：N388del:Y389del)相關。

【0072】 如本文所用，術語「NDKD」意謂非糖尿病性腎病，其特徵在於重度高血壓及腎功能進行性降低，且與2個常見*APOL1*遺傳變體(G1：S342G:I384M及G2：N388del:Y389del)相關。

【0073】 除非另外指示為立體異構體之集合(例如外消旋體之集合、順式/反式立體異構體之集合或(*E*)及(*Z*)立體異構體之集合)，否則，當提及本發明之化合物時，術語「化合物」係指具有一致化學結構之分子的集合，不同之處在於在分子之組成性原子間可存在同位素變異。因此，熟習此項技術者將瞭解，由含有指示氘原子之特定化學結構表示之化合物亦將含有在彼結構中之一或多個指示氘位置處具有氫原子的更小量之同位素物。本發明之化合物中之此類同位素物之相對量將視多種因素而定，包括用於製備化合物之試劑的同位素純度及在用於製備化合物之多個合成步驟

中併入氘之效率。然而，如上文所闡述，此等同位素物之相對量總計將小於49.9%之化合物。在其他實施例中，此類同位素物之相對量總計將小於47.5%、小於40%、小於32.5%、小於25%、小於17.5%、小於10%、小於5%、小於3%、小於1%或小於0.5%之化合物。

【0074】 如本文所用，「視情況經取代」可與片語「經取代或未經取代」互換。一般而言，術語「經取代」無論之前是否有術語「視情況」，均係指既定結構中之氫基經規定取代基之基團置換。除非另外規定，否則「視情況經取代」之基團可在基團之每一可取代位置處具有取代基，且當任何既定結構中之多於一個位置可經選自規定群組之多於一個取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。本發明所設想之取代基的組合為使得形成穩定或化學上可行的化合物的彼等取代基的組合。

【0075】 術語「同位素物」係指化學結構僅在其同位素組成上不同的物種。另外，除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子之存在方面不同之化合物。舉例而言，除氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C置換之外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

【0076】 除非另外指示，否則本文所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構形式，例如外消旋混合物、順式/反式異構體、幾何異構(或構形)異構體，諸如(*Z*)及(*E*)雙鍵異構體，及(*Z*)及(*E*)構形異構體。因此，本發明化合物之幾何及構形混合物在本發明之範疇內。除非另外陳述，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。

【0077】 如本文所用，術語「互變異構體」係指一起平衡存在且容易地藉由分子內之原子(例如氫原子)或基團之遷移互換之化合物的兩種或

更多種異構體中的一者。

【0078】 如本文所用，「立體異構體」係指對映異構體及非對映異構體。

【0079】 如本文所用，「氘化衍生物」係指具有與參考化合物相同的化學結構但一或多個氫原子經氘原子(「D」或「^{2}H」)置換的化合物。應認識到，視在合成中所使用之化學材料之來源而定，一些天然同位素豐度變異發生在所合成的化合物中。天然豐富的穩定氫同位素之濃度，儘管如此，此變異相較於本文所描述之氘化衍生物之穩定同位素取代之程度為小的且不重要的。因此，除非另外陳述，否則當提及本發明化合物之「氘化衍生物」時，至少一個氫以高於其天然同位素豐度許多(其通常為約0.015%)經氘置換。在一些實施例中，本發明之氘化衍生物之各氘原子之同位素增濃因子為至少3500 (在各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4500 (67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)或至少6600 (99%氘併入)。

【0080】 如本文所用，術語「同位素增濃因子」意謂規定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。

【0081】 如本文所用，術語「烷基」或「脂族」意謂直鏈(亦即未分支鏈)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈(其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元)或單環烴或雙環烴(其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元，但其不為與分子之其餘部分具有單一連接點之芳族)。除非另外規定，否則烷基含有1至20個烷基碳原子。在一些實施例中，烷基含有1至10個脂族碳原子。在一些實施例中，烷基含有1至8個脂族碳原子。在一

些實施例中，烷基含有1至6個烷基碳原子，且在一些實施例中，烷基含有1至4個烷基碳原子，且在又其他實施例中，烷基含有1至3個烷基碳原子。烷基之非限制性實例包括(但不限於)直鏈或分支鏈且經取代或未經取代之烷基。適合的環脂族基團包括環烷基、雙環環烷基(例如，十氫萘)、橋連雙環烷基(諸如降蒈基或[2.2.2]二環-辛基)或橋連三環(諸如金剛烷基)。在一些實施例中，烷基為經取代的。在一些實施例中，烷基為未經取代的。在一些實施例中，烷基為直鏈。在一些實施例中，烷基為分支鏈。

【0082】 術語「環烷基」、「碳環」、「環脂族基」或「環狀烷基」係指螺環或單環C_{3-8}烴，或螺環、雙環、橋連雙環、三環或橋連三環C_{8-14}烴，其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元，但其不為芳族，其中該雙環系統中之任何個別環具有3至7個成員。在一些實施例中，環基為經取代的。在一些實施例中，環基為未經取代的。

【0083】 如本文所用，術語「雜烷基」或「雜脂族」意謂其中一個或兩個碳原子獨立地經氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者置換之脂族基。雜脂族基可為經取代或未經取代、分支鏈或非分支鏈、環狀或非環狀的，且包括「雜環(heterocycle)」、「雜環基」、「雜環脂族」或「雜環(heterocyclic)」基團。

【0084】 如本文所用，術語「烯基」意謂含有一或多個飽和單元之直鏈(亦即未分支鏈)、分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈；或含有一或多個不飽和單元但其不為芳族(在本文中稱為「環狀烯基」)之單環烴或雙環烴。在一些實施例中，烯基為經取代的。在一些實施例中，烯基為未經取代的。在一些實施例中，烯基為直鏈。在一些實施例中，烯基為分支鏈。

【0085】 如本文所用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」、「雜環脂族」或「雜環(heterocyclic)」意謂非芳族、單環、雙環或三環環系統，其中一或多個環成員為獨立選擇之雜原子。在一些實施例中，「雜環(heterocycle)」、「雜環基」、「雜環脂族」或「雜環(heterocyclic)」基團具有3至14個環成員，其中一或多個環成員為獨立地選自氧、硫、氮及磷之雜原子。在一些實施例中，雙環或三環環系統中之各環含有3至7個環成員。在一些實施例中，雜環具有至少一個不飽和碳-碳鍵。在一些實施例中，雜環具有至少一個不飽和碳-氮鍵。在一些實施例中，雜環具有一個獨立地選自氧、硫、氮及磷之雜原子。在一些實施例中，雜環具有一個氮雜原子。在一些實施例中，雜環具有一個氧雜原子。在一些實施例中，雜環具有兩個各自獨立地選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，雜環具有三個各自獨立地選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，雜環為經取代的。在一些實施例中，雜環為未經取代的。

【0086】 術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括：氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或NR^+ (如在經N取代之吡咯啶基中))。

【0087】 如本文所用，術語「不飽和」意謂，部分(moiety)具有一或多個不飽和單元或程度。不飽和為其中化合物中之並非全部可用價鍵由取代基滿足且因此化合物含有雙鍵或參鍵之狀態。

【0088】 如本文所用，術語「烷氧基」或「硫烷基」係指如先前所定義之烷基，其中該烷基之一個碳分別經氧(「烷氧基」)或硫(「硫烷基」)原子置換，其限制條件為氧及硫原子連接在兩個碳原子之間。「環狀

烷氧基」係指含有至少一個烷氧基但不為芳族之單環、螺環、雙環、橋連雙環、三環或橋連三環烴。環狀烷氧基之非限制性實例包括四氫哌喃基、四氫呋喃基、氧雜環丁基、8-氧雜雙環[3.2.1]辛基及氧雜環庚烷基。在一些實施例中，「烷氧基」及/或「硫烷基」為經取代的。在一些實施例中，「烷氧基」及/或「硫烷基」為未經取代的。

【0089】 如本文所用，術語「鹵烷基」及「鹵烷氧基」意謂直鏈或分支鏈烷基或烷氧基，視具體情況而定，其經一或多個鹵素原子取代。鹵烷基之非限制性實例包括-CHF_2、-CH_2F、-CF_3、-CF_2-及全鹵烷基(諸如-CF_2CF_3)。鹵烷氧基之非限制性實例包括-$OCHF_2$、-OCH_2F、-OCF_3、-OCF_2-。

【0090】 術語「鹵素」包括F、Cl、Br及I，分別亦即氟、氯、溴及碘。

【0091】 術語「胺基烷基」意謂經胺基取代或含有胺基之烷基。

【0092】 如本文所用，「胺基」係指為一級、二級或三級胺之基團。

【0093】 如本文所用，「羰基」係指C=O。

【0094】 如本文所用，「氰基」或「腈」基團係指-C≡N。

【0095】 如本文所用，「羥基」係指-OH。

【0096】 如本文所用，「硫醇基」係指-SH。

【0097】 如本文所用，「第三(tert/t-)」各自係指三級(tertiary)。

【0098】 如本文所用，「芳族基」或「芳環」係指含有結合的平面環系統的化學基團，該等環系統具有包含[4n+2]p軌道電子之非定域π電子軌道，其中n為在0至6範圍內之整數。芳族基之非限制性實例包括芳基及

雜芳基。

【0099】 單獨或作為如「芳烷基」、「芳基烷氧基」或「芳氧基烷基」之較大部分之一部分使用，術語「芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中雙環或三環環系統中之各環含有3至7個環成員。如下文所定義，術語「芳基」亦指雜芳基環系統。芳基之非限制性實例包括苯基環。在一些實施例中，芳基為經取代的。在一些實施例中，芳基為未經取代的。

【0100】 單獨或作為如「雜芳烷基」或「雜芳基烷氧基」之較大部分之一部分使用，術語「雜芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環環系統，其中系統中之至少一個環為芳族，系統中之至少一個環含有一或多個雜原子，且其中雙環或三環環系統中之各環含有3至7個環成員。在一些實施例中，雜芳基為經取代的。在一些實施例中，雜芳基具有一或多個選自氮、氧及硫之雜原子。在一些實施例中，雜芳基具有一個雜原子。在一些實施例中，雜芳基具有兩個雜原子。在一些實施例中，雜芳基為具有五個環成員之單環環系統。在一些實施例中，雜芳基為具有六個環成員之單環環系統。在一些實施例中，雜芳基為未經取代的。

【0101】 用於含氮基團(諸如胺基)之適用保護基之非限制性實例包括例如胺基甲酸第三丁酯(Boc)、苯甲基(Bn)、四氫哌喃基(THP)、胺基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸苯甲酯(Cbz)、乙醯胺、三氟乙醯胺、三苯基甲胺、苯亞甲基胺及對-甲苯磺醯胺。添加(一般稱為「保護」之過程)及移除(一般稱為「去保護」之過程)此類胺保護基之方法為此項技術中熟知的，且可例如在P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, 1994(該文獻以全文引用之方式併入本文中)中及在Greene及Wuts, *Protective*

Groups in Organic Synthesis, 第3版(John Wiley & Sons, New York, 1999) 及第4版(John Wiley & Sons, New Jersey, 2014)中獲得。

【0102】 可用於本發明中之適合溶劑之非限制性實例包括(但不限於)水、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、二氯甲烷或「氯化甲烷」(CH_2Cl_2)、甲苯、乙腈(MeCN)、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞碸(DMSO)、乙酸甲酯(MeOAc)、乙酸乙酯(EtOAc)、庚烷、乙酸異丙酯(IPAc)、乙酸第三丁酯(*t*-BuOAc)、異丙醇(IPA)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、甲基乙基酮(MEK)、第三丁醇、乙醚(Et_2O)、甲基-第三丁基醚(MTBE)、1,4-二噁烷及*N*-甲基吡咯啶酮(NMP)。

【0103】 可用於本發明中之適合鹼基之非限制性實例包括(但不限於) 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、第三丁醇鉀(KOtBu)、碳酸鉀(K_2CO_3)、*N*-甲基嗎啉(NMM)、三乙胺(Et_3N；TEA)、二異丙基-乙基胺(*i*-Pr_2EtN；DIPEA)、吡啶、氫氧化鉀(KOH)、氫氧化鈉(NaOH)、氫氧化鋰(LiOH)及甲醇鈉(NaOMe；$NaOCH_3$)。

【0104】 本發明包括所揭示之化合物之醫藥學上可接受之鹽。化合物之鹽係在化合物之酸與鹼基之間形成，諸如胺基官能基；或在化合物之鹼與酸基之間形成，諸如羧基官能基。

【0105】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及其他哺乳動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者且與合理益處/風險比相稱的組分。「醫藥學上可接受之鹽」意謂任何無毒鹽，其在向受體投與後即能夠直接地或間接地提供本發明化合物。適合的醫藥學上可接受之鹽為例如揭示於S. M. Berge等人 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19中之彼等鹽。

【0106】 通常用於形成醫藥學上可接受之鹽之酸包括無機酸，諸如二硫化氫、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸及磷酸；以及有機酸，諸如對甲苯磺酸、水楊酸、酒石酸、雙酒石酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、苯磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、對-溴苯基磺酸、碳酸、丁二酸、檸檬酸、苯甲酸及乙酸；以及相關無機及有機酸。因此，此類醫藥學上可接受之鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、癸酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、對苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、β-羥丁酸鹽、羥乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸酯、杏仁酸鹽及其他鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之酸加成鹽包括與無機酸(諸如鹽酸及氫溴酸)形成之彼等鹽及與有機酸(諸如順丁烯二酸)形成之彼等鹽。

【0107】 衍生自適當鹼之醫藥學上可接受之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}烷基)_4$鹽。本發明亦設想本文所揭示之化合物之任何鹼性含氮基團的四級銨化。鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽之適合的非限制性實例包括鈉、鋰、鉀、鈣及鎂。醫藥學上可接受之鹽之其他非限制性實例包括使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數

烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子形成之銨、四級銨及胺陽離子。醫藥學上可接受之鹽之其他適合的非限制性實例包括苯磺酸鹽及葡糖胺鹽。

【0108】 術語「患者」及「個體」可互換使用且係指包括人類之動物。

【0109】 術語「有效劑量」及「有效量」在本文中可互換使用且係指，化合物之量產生其投與所需的效果(例如FSGS及/或NDKD之症狀之改良、減輕FSGS及/或NDKD或FSGS及/或NDKD之症狀的嚴重程度，及/或降低FSGS及/或NDKD或FSGS及/或NDKD之症狀的進展)。有效劑量之精確量將視治療目的而定且將可由熟習此項技術者使用已知技術確定(參見例如Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

【0110】 如本文所用，術語「治療」及其同源詞係指減緩或終止疾病進展。如本文所用，「治療」及其同源詞包括(但不限於)以下：完全或部分緩解、降低腎衰竭(例如ESRD)及疾病相關併發症(例如水腫、感染易感性或血栓栓塞性事件)之風險。改良或減輕此等症狀中之任一者之嚴重程度可容易地根據此項技術中已知或隨後所研發之方法及技術來評定。

【0111】 在與組合物或劑型之成分之劑量、量或重量百分比結合使用時，術語「約」及「大約」包括規定劑量、量或重量百分比之值或一般熟習此項技術者認可以提供等效於獲自該規定劑量、量或重量百分比之效果的藥理學效果的該劑量、量或重量百分比的一範圍。

【0112】 選自以下之至少一種實體可每天一次、每天兩次或每天三次投與，例如以治療FSGS：式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶

劑合物及/或前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物係選自：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，每天一次投與選自以下之至少一種實體：式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及/或前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，每天一次投與選自以下之至少一種實體：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，每天兩次投與選自以下之至少一種實體：式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及/或前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，每天兩次投與選自以下之至少一種實體：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及/或前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，每天三次投與選自以下之至少一種實體：式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及/或前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，每天三次投與選自以下之至少一種實體：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及/或前述中之任一者之氘化衍生物。

【0113】在一些實施例中，每天一次、每天兩次或每天三次投與2 mg至1500 mg、5 mg至1000 mg、10 mg至500 mg、20 mg至300 mg、20

mg至200 mg、30 mg至150 mg、50 mg至150 mg、60 mg至125 mg，或70 mg至120 mg、80 mg至115 mg、90 mg至110 mg、95 mg至110 mg或100 mg至105 mg選自以下之至少一種實體：式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，每天一次、每天兩次或每天三次投與2 mg至1500 mg、5 mg至1000 mg、10 mg至500 mg、20 mg至300 mg、20 mg至200 mg、30 mg至150 mg、50 mg至150 mg、60 mg至125 mg，或70 mg至120 mg、80 mg至115 mg、90 mg至110 mg、95 mg至110 mg或100 mg至105 mg選自以下之至少一種實體：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。

【0114】 一般熟習此項技術者應認識到，當揭示化合物之量時，化合物之醫藥學上可接受之鹽形式之相關量為等效於化合物之游離鹼形式之濃度的量。本文所揭示之化合物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及氘化衍生物之量係基於參考化合物之游離鹼形式。舉例而言，「10 mg選自式(**I**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之至少一種化合物」包括10 mg式(**I**)化合物及等效於10 mg式(**I**)化合物之濃度之式(**I**)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0115】 如本文所用，術語「環境條件」意謂室溫、戶外條件且不受控制的濕度條件。

【0116】 如本文所用，術語「結晶形式(crystalline form)」及「形式(Form)」可互換地指在晶格中具有特定分子封裝排列之晶體結構(或多晶型物)。結晶形式可藉由一或多種表徵技術來鑑別及彼此區別，該一或

多種表徵技術包括例如X射線粉末繞射(XRPD)、單晶X射線繞射、固態核磁共振(SSNMR)、差示掃描熱量測定(DSC)、動態氣相吸附(DVS)及/或熱解重量分析(TGA)。因此，如本文所用，術語「化合物([Y])之結晶形式[X]」及「化合物([Y])之[醫藥學上可接受之]鹽之結晶形式[C]」，係指可藉由一或多種表徵技術鑑別且彼此進行區別之獨特結晶形式，該一或多種表徵技術包括例如X射線粉末繞射(XRPD)、單晶X射線繞射、SSNMR、差示掃描熱量測定(DSC)、動態吸附(DVS)及/或熱解重量分析(TGA)。在一些實施例中，新穎結晶形式之特徵在於在一或多個規定2θ值(° 2θ)處具有一或多個信號之X射線粉末繞射圖。

【0117】 如本文所用，術語「溶劑合物」係指包含一或多個本發明化合物分子及以化學計量或非化學計量量將一或多個一或多種溶劑分子併入至晶格中的結晶形式。當溶劑為水時，溶劑合物稱為「水合物」。

【0118】 如本文所用，術語「SSNMR」係指固態核磁共振之分析表徵方法。SSNMR光譜可在環境條件下對於存在於樣本中之任何磁活性同位素記錄。小分子活性藥學成分之活性同位素之典型實例包括^{1}H、^{2}H、^{13}C、^{19}F、^{31}P、^{15}N、^{14}N、^{35}Cl、^{11}B、^{7}Li、^{17}O、^{23}Na、^{79}Br及^{195}Pt。

【0119】 如本文所用，術語「XRPD」係指X射線粉末繞射之分析表徵方法。XRPD圖可在環境條件下在透射或反射幾何構型中使用繞射儀記錄。

【0120】 如本文所用，術語「X射線粉末繞射圖(X-ray powder diffractogram/X-ray powder diffraction pattern)」、「XRPD圖」可互換地指以實驗方式獲得的繪製信號位置(在橫座標上)相對於信號強度(在縱座

標上)的圖案。對於非晶形材料，X射線粉末繞射圖可包括一或多個寬峰信號；且對於結晶材料，X射線粉末繞射圖可包括一或多個信號，各信號藉由如以度2θ (° 2θ)量測之其角度值標識，描繪於X射線粉末繞射圖之橫座標上，其可表述為「在...度2θ處之信號」、「在...之[a]2θ值處之信號」及/或「在選自...之至少...2θ值處之信號」。

【0121】 如本文所用，「信號」或「峰」係指在XRPD圖中如以計數形式量測之強度處於局部最大處的點。一般熟習此項技術者應認識到，XRPD圖中之一或多個信號(或峰)可重疊且可例如不為裸眼顯而易見的。實際上，一般熟習此項技術者應認識到，一些此項技術中公認的方法能夠且適合於測定信號是否在圖案中存在，諸如雷特韋德優化(Rietveld refinement)。

【0122】 如本文所用，「在...度2θ處之信號」、「在...之[a]2θ值[]處之信號」及/或「在選自...之至少...2θ值處之信號」係指如在X射線粉末繞射實驗中量測及觀測到之X射線反射位置(° 2θ)。

【0123】 角度值之可重複性在± 0.2° 2θ之範圍內，亦即角度值可在所敍述角度值+ 0.2度2θ、角度值- 0.2度2θ或彼等兩個端點(角度值+ 0.2度2θ及角度值- 0.2度2θ)之間的任何值處。

【0124】 術語「信號強度」及「峰強度」可互換地指在既定X射線粉末繞射圖內之相對信號強度。可影響相對信號或峰強度之因素包括樣本厚度及較佳取向(例如結晶顆粒不隨機分佈)。

【0125】 如本文所用，術語「在...2θ值處具有信號之X射線粉末繞射圖」係指含有如在X射線粉末繞射實驗中所量測及觀測到之X射線反射位置(° 2θ)的XRPD圖。

【0126】 如本文所用，術語「非晶形」係指在其分子之位置中不具有長程有序之固體材料。非晶形固體一般為過冷液體，其中分子以隨機方式排列，使得不存在界限分明的排列(例如分子封裝)且不存在長程有序。

【0127】 舉例而言，非晶形材料為在其X射線粉末繞射圖中不具有清晰(sharp)特徵信號(亦即不為結晶，如藉由XRPD所測定)之固體材料。實際上，其繞射圖中出現一或多個寬峰(例如，暈圈)。寬峰為非晶形固體之特徵。關於非晶形材料及結晶材料之繞射圖之比較，參見例如US 2004/0006237。此外，非晶形材料之^{13}C NMR及^{19}F NMR光譜中之信號寬度通常實質上比結晶材料之^{13}C NMR及^{19}F NMR光譜中之彼等信號寬度寬。

【0128】 如本文所用，當兩個繞射圖中之至少90%，諸如至少95%、至少98%或至少99%之信號重疊時，X射線粉末繞射圖「實質上類似於[特定]圖中之彼X射線粉末繞射圖」。在判定「實質上相似性」中，一般熟習此項技術者應理解，XRPD繞射圖中之強度及/或信號位置可存在變化，即使對於相同結晶形式。因此，一般熟習此項技術者應理解，XRPD繞射圖中之信號最大值(在本文以度2θ (° 2θ)提及)一般意謂所報導值±報導值之0.2度2θ (此項技術中公認的差異)。

【0129】 如本文所用，當兩個光譜中之至少90%，諸如至少95%、至少98%或至少99%之信號重疊時，SSNMR光譜「實質上類似於[特定]圖中之彼SSNMR光譜」。在判定「實質上相似性」中，一般熟習此項技術者應理解，SSNMR光譜中之強度及/或信號位置上可存在變化，即使對於相同結晶形式。因此，一般熟習此項技術者應理解，本文所提及之SSNMR光譜中之信號最大值(以ppm形式)一般意謂所報導值±所報導值之0.2 ppm

(此項技術中公認的差異)。

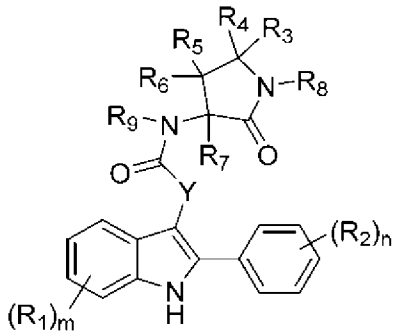
【0130】 如本文所用，當如藉由根據此項技術之方法(諸如定量XRPD)所測定，結晶形式佔等於或大於90重量%之量之樣本中之所有固體形式的總和時，該結晶形式為「實質上純的」。在一些實施例中，當固體形式佔等於或大於95重量%之量之樣本中之所有固體形式的總和時，該固體形式為「實質上純的」。在一些實施例中，當固體形式佔等於或大於99重量%之量之樣本中之所有固體形式的總和時，該固體形式為「實質上純的」。

【0131】 如本文所用，術語「DSC」係指差示掃描熱量測定之分析方法。

【0132】 如本文所用，術語「TGA」係指熱重力(或熱解重量)分析之分析方法。

化合物及組合物

【0133】 在一些實施例中，本發明之至少一種實體係選自式(**I**)化合物：



(**I**)，

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，

其中：

(i) 各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

鹵基，

羥基，

硫醇基，

胺基，

氰基，

-OC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)OC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS(O)$_2$$C_1$-$C_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-S(O)$_2$NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHS(O)$_2$芳基，

-S(O)$_2$NH芳基，

-NHS(O)$_2$雜芳基，

-S(O)$_2$NH雜芳基，

-NHC(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，

-NHC(O)NH雜芳基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_2-C_6直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

苯甲氧基、苯甲基胺基或苯甲硫基，

3至6員雜環烯基，

3至6員雜環烷基，及

5及6員雜芳基；或

兩個$\mathbf{R_1}$基團與其所連接之碳原子一起形成C_4-C_8環烷基、芳基或雜芳基；

(ii)　各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自

鹵基，

羥基，

硫醇基，

胺基，

氰基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS(O)$_2$C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-S(O)$_2$NHC$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHS(O)$_2$芳基，

-S(O)$_2$NH芳基，

-NHS(O)$_2$雜芳基，

-S(O)$_2$NH雜芳基，

-NHC(O)NHC$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，

-NHC(O)NH雜芳基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C$_2$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，及

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基；

(iii) **m**係選自0、1、2、3及4；

(iv) **n**係選自0、1、2、3、4及5；

(v) **Y**係選自二價C_1-C_8直鏈及分支鏈烷基、二價C_1-C_8直鏈及分支鏈烷氧基、二價C_1-C_8直鏈及分支鏈胺基烷基及二價C_1-C_8直鏈及分支鏈硫烷基，其中該等二價烷基、二價烷氧基、二價胺基烷基及二價硫烷基視情況經選自以下之至少一個基團取代：

C_1-C_6烷基，

芳基，

雜芳基，

鹵基，

羥基，及

胺基；

(vi) **R_3**及**R_4**中之每一者係獨立地選自

氫，

羥基，

硫醇基，

胺基，

鹵基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，或

R_3及R_4與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_6環烷基或羰基；

(vii) R_5及R_6中之每一者係獨立地選自

氫，

硫醇基，

胺基，

鹵基，

羥基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

-OC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)OC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS(O)$_2$$C_1$-$C_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-$S(O)_2NHC_1$-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-$NHS(O)_2$芳基，

-$S(O)_2NH$芳基，

-$NHS(O)_2$雜芳基，

-$S(O)_2NH$雜芳基，

-$NHC(O)NHC_1$-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，及

-NHC(O)NH雜芳基；及

(viii) $\mathbf{R_7}$、$\mathbf{R_8}$及$\mathbf{R_9}$中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

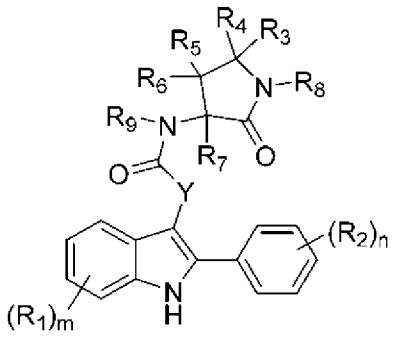
C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，及

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基。

【0134】 在一些實施例中，本發明之至少一種實體係選自式(**I**)化合物：



(**I**)，

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其中：

(i)　各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

鹵基，

羥基，

氰基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_2-C_4直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

苯甲氧基，

3至6員雜環烯基，

3至6員雜環烷基，及

5及6員雜芳基；

(ii)　各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自

鹵基，

氰基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基；

(iii) **m**係選自0、1、2、3及4；

(iv) **n**係選自0、1、2、3、4及5；

(v) **Y**係選自二價C_1-C_8直鏈及分支鏈烷基，其中該等二價烷基視情況經選自以下之至少一個基團取代：

C_1-C_4烷基，

鹵基，及

羥基；

(vi) $\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_4}$中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，及

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，或

$\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_4}$與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_6環烷基或羰基；

(vii) $\mathbf{R_5}$及$\mathbf{R_6}$中之每一者係獨立地選自

氫，

羥基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，及

-OC(O)C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基；及

(viii) R_7、R_8及R_9中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基。

【0135】 在一些實施例中，R_3及R_4中之每一者為氫。

【0136】 在一些實施例中，R_5及R_6中之每一者係獨立地選自氫及羥基。

【0137】 在一些實施例中，R_5及R_6中之一者為氫且另一者為羥基。

【0138】 在一些實施例中，各R_1係獨立地選自鹵基。

【0139】 在一些實施例中，各R_1為氟。

【0140】 在一些實施例中，各R_2係獨立地選自鹵基及甲基。

【0141】 在一些實施例中，各R_2係獨立地選自氟及甲基。

【0142】 在一些實施例中，各R_2獨立地為氟。

【0143】 在一些實施例中，各R_2獨立地為甲基。

【0144】 在一些實施例中，**m**為0、1或2。

【0145】 在一些實施例中，**m**為0。

【0146】 在一些實施例中，**m**為1或2。

【0147】 在一些實施例中，**m**為1。

【0148】 在一些實施例中，**m**為2。

【0149】 在一些實施例中，**n**為0、1或2。

【0150】 在一些實施例中，**n**為0。

【0151】 在一些實施例中，**n**為1或2。

【0152】 在一些實施例中，**n**為1。

【0153】 在一些實施例中，**n**為2。

【0154】 在一些實施例中，**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基：C_1-C_4烷基、鹵基及羥基。

【0155】 在一些實施例中，**Y**為-CH_2CH_2-，在本文中亦被稱作「二價乙基」。

【0156】 在一些實施例中，**Y**為-$CH_2CH(CH_3)$-。

【0157】 在一些實施例中，**Y**為經選自以下之一個或兩個基團取代的二價乙基：鹵基及羥基。

【0158】 在一些實施例中，**Y**為經一個鹵素取代之二價乙基。

【0159】 在一些實施例中，**Y**為經一個氟取代之二價乙基。

【0160】 在一些實施例中，**Y**為經一個氯取代之二價乙基。

【0161】 在一些實施例中，**Y**為經兩個鹵基取代之二價乙基。

【0162】 在一些實施例中，**Y**為經兩個氟基取代之二價乙基。

【0163】 在一些實施例中，**Y**為經兩個氯基取代之二價乙基。

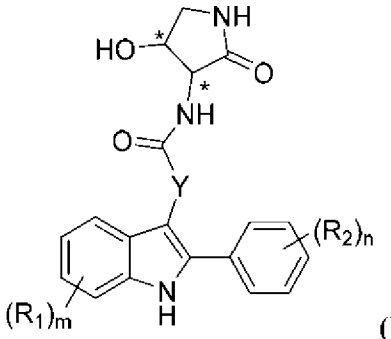
【0164】 在一些實施例中，**Y**為經一個氟及一個氯取代之二價乙基。

【0165】 在一些實施例中，**Y**為經一個羥基取代之二價乙基。

【0166】 在一些實施例中，**m**為2，**n**為1且**Y**為二價乙基。在一些實施例中，**m**為2，**n**為1，$\mathbf{R_5}$及$\mathbf{R_6}$中之一者為氫且另一者為羥基，且**Y**為二價乙基。在一些實施例中，**m**為2，**n**為1，各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自鹵基，$\mathbf{R_2}$係選自鹵基，且**Y**為二價乙基。在一些實施例中，**m**為2，**n**為1，各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自鹵基，$\mathbf{R_2}$係選自鹵基，$\mathbf{R_5}$及$\mathbf{R_6}$中之一者為氫且另一者為羥基，且**Y**為二價乙基。

【0167】 在一些實施例中，**m**為0，**n**為1，且**Y**為二價乙基。在一些實施例中，**m**為0，**n**為1，R_5及R_6中之一者為氫且另一者為羥基，且**Y**為二價乙基。在一些實施例中，**m**為0，**n**為1，R_2係選自鹵基，且**Y**為二價乙基。在一些實施例中，**m**為0，**n**為1，R_2係選自鹵基，R_5及R_6中之一者為氫且另一者為羥基，且**Y**為二價乙基。

【0168】 在一些實施例中，該至少一種實體係選自式(**II**)化合物：



(II)

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其中：

(i)　各R_1係獨立地選自

鹵基，

氰基，

甲基，

環丙基，

異丙基，

C_2-C_3直鏈及分支鏈烯基，

羥丙基，

甲氧基，

二氫呋喃基，及

呋喃基；

(ii) 各**R_2**係獨立地選自

氟，

氰基，及

甲基；

(iii) **m**係選自0、1、2及3；

(iv) **n**係選自0、1及2；及

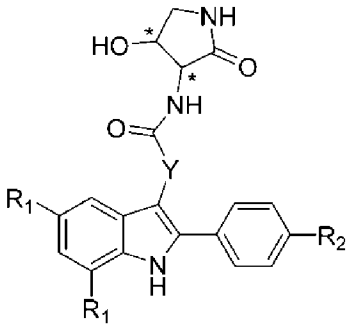
(v) **Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基：

氟，

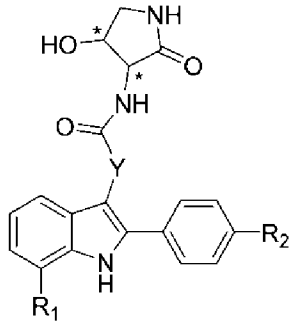
甲基，及

羥基。

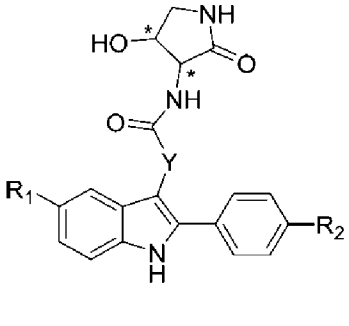
【0169】在一些實施例中，本發明之至少一種實體係選自式(**IIIa**)化合物、式(**IIIb**)化合物、式(**IIIc**)化合物：



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其中：

(i) 各**R_1**係獨立地選自

氟，

氯，

溴，

氰基，

甲基，

環丙基，

乙基，

羥丙基，

異丙基，

丙烯-2-基，

二氫呋喃，

呋喃，及

甲氧基；

(ii)　各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自

氟，

溴，

氰基，及

甲基；及

(iii)　**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基：

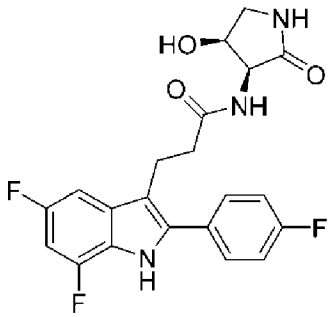
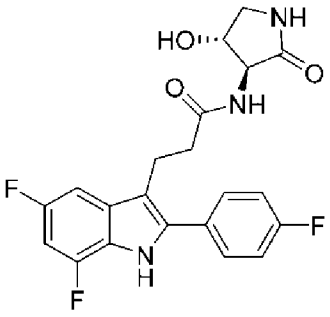
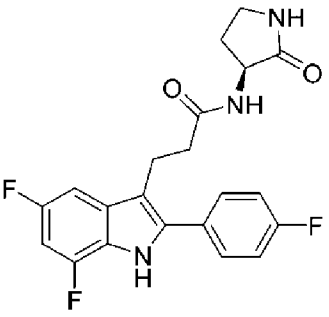
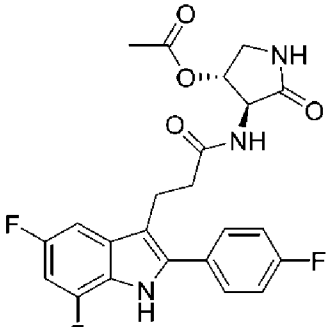
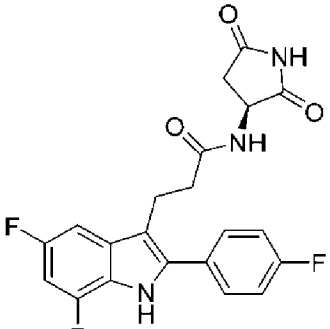
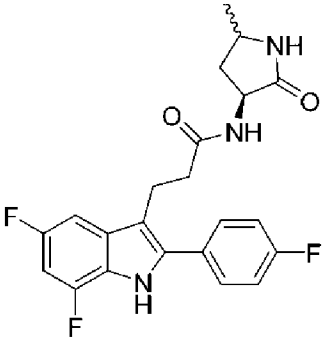
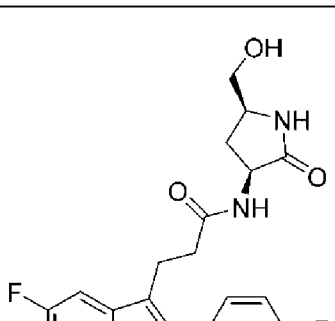
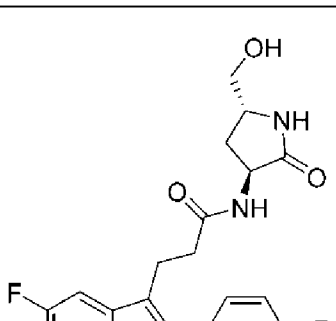
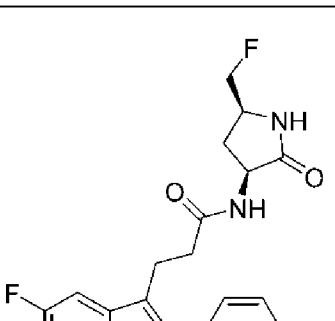
氟，

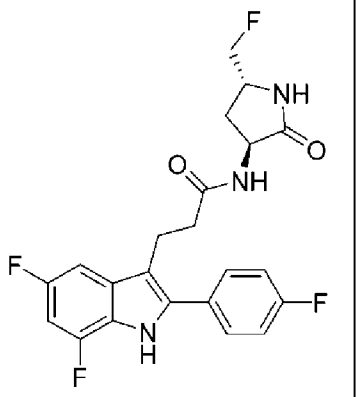
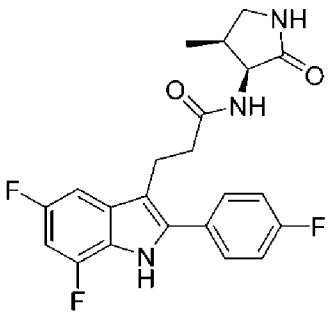
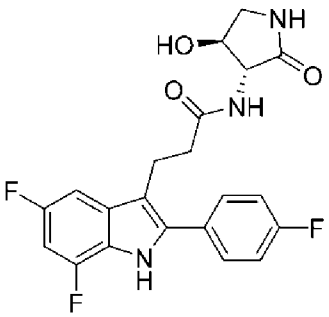
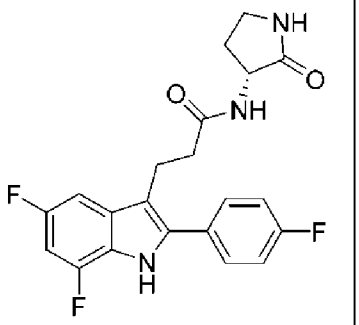
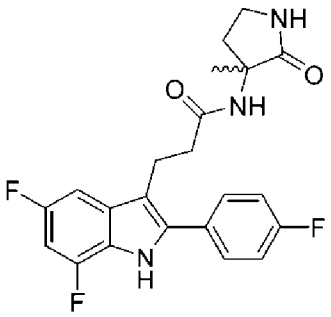
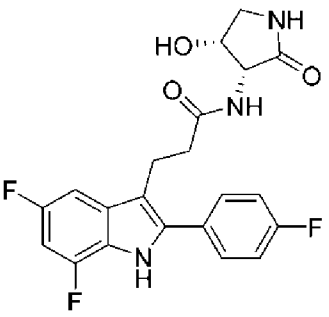
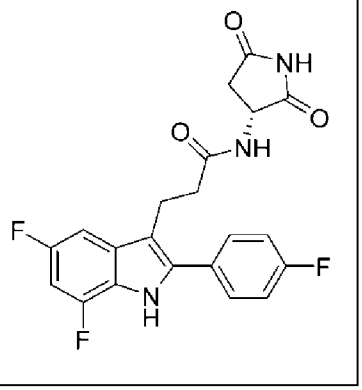
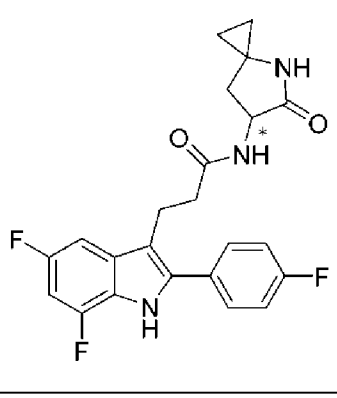
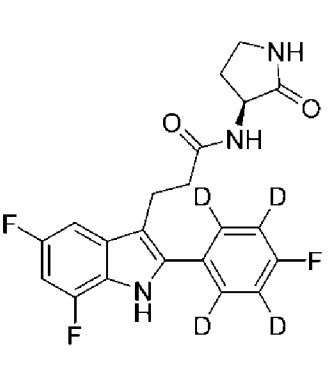
甲基，及

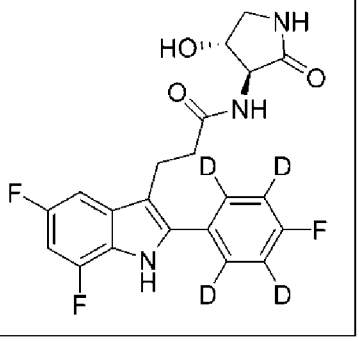
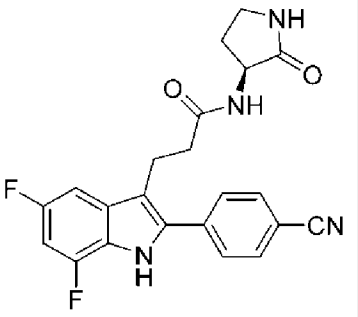
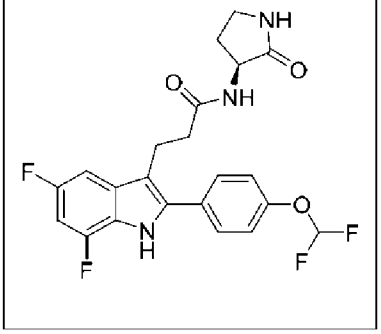
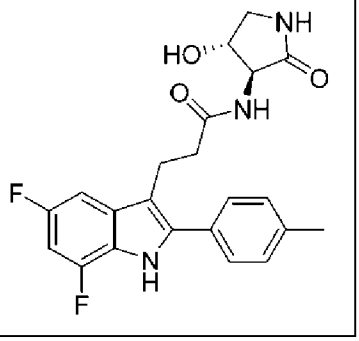
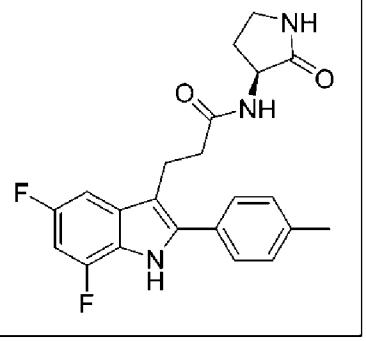
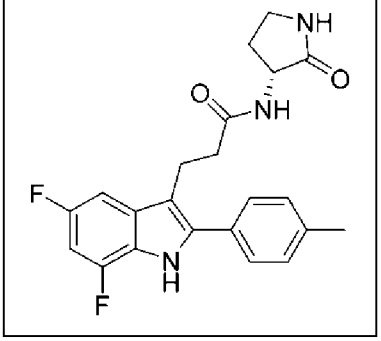
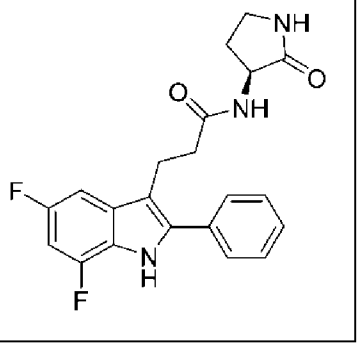
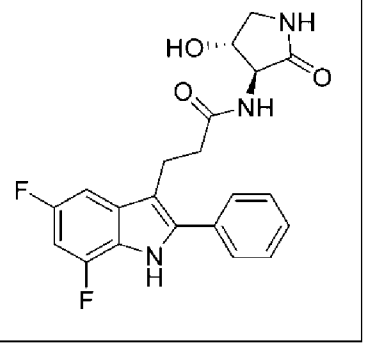
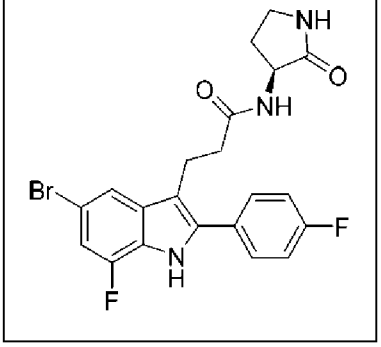
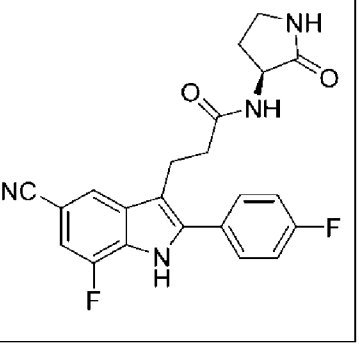
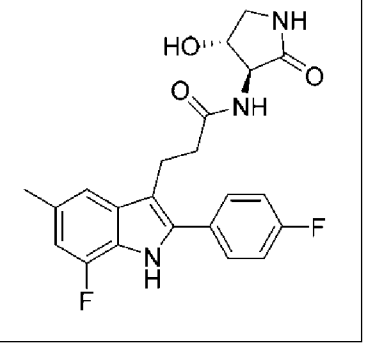
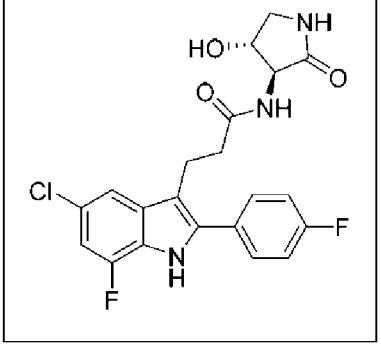
羥基。

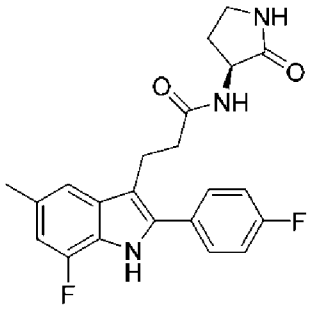
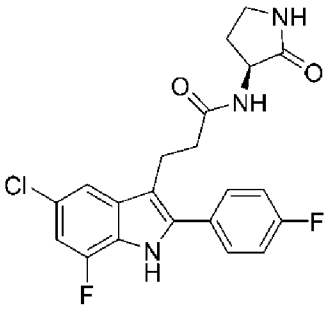
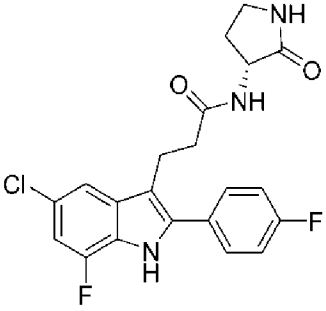
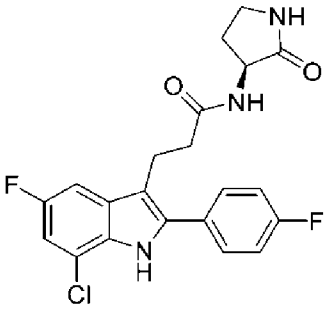
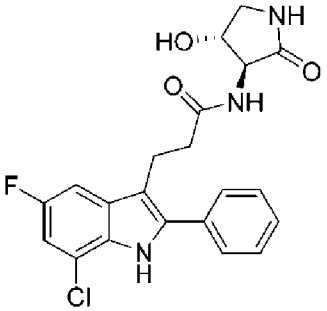
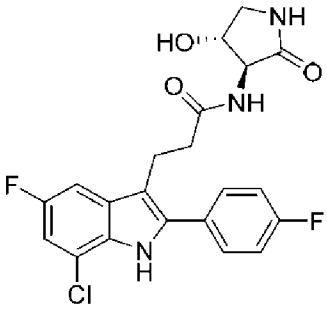
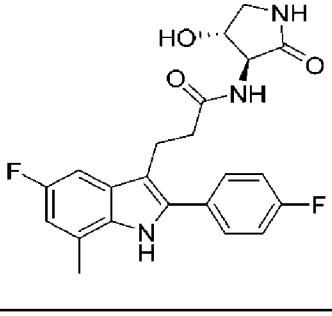
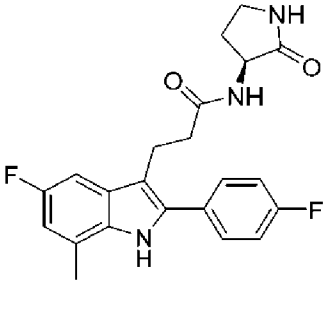
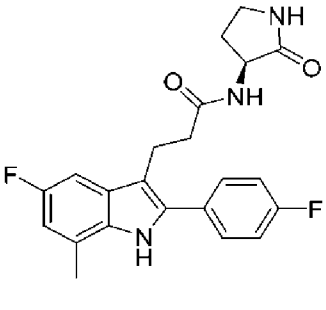
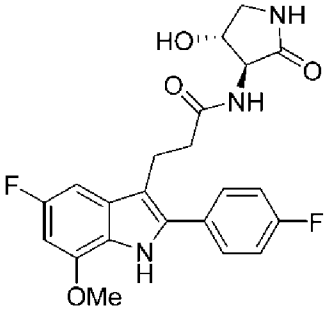
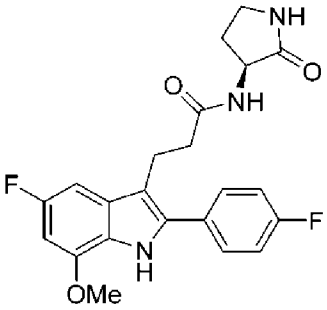
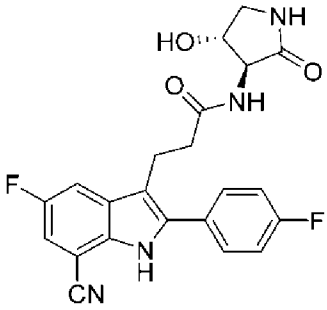
【0170】在一些實施例中，本發明之至少一種實體係選自表1中所描繪之化合物1至135。表1中之化合物中之波浪線(亦即)描繪兩個原子之間的鍵，且指示分子集合(諸如外消旋混合物、順式/反式異構體或(*E*)/(*Z*)異構體)之混合立體化學的位置。與表1中之化合物中之原子相鄰之星號(例如)，指示該分子中之對掌性位置。

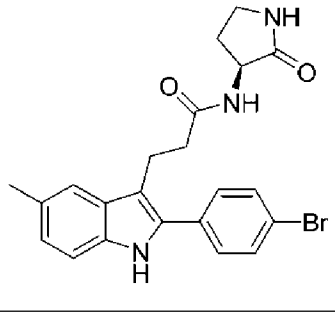
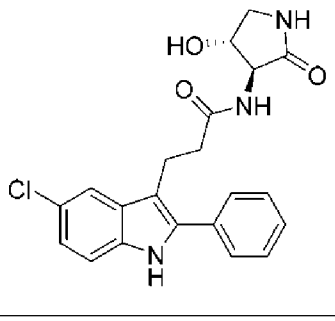
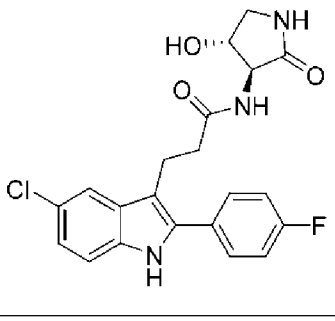
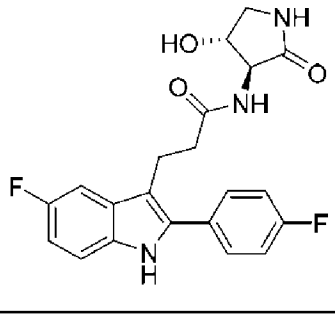
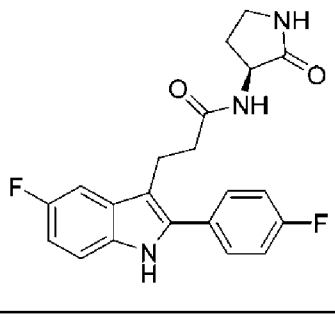
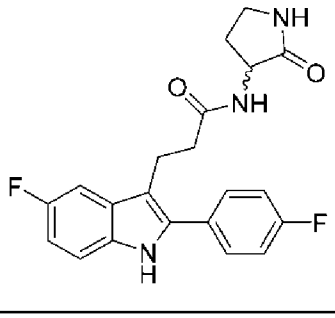
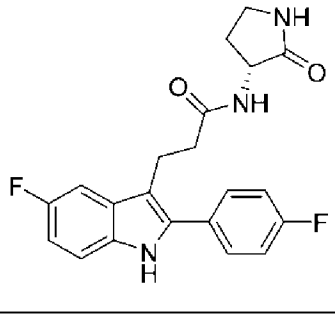
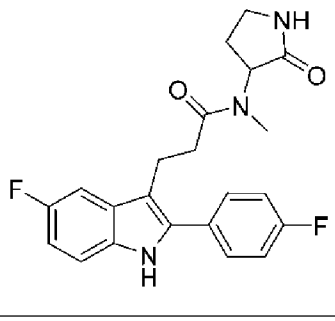
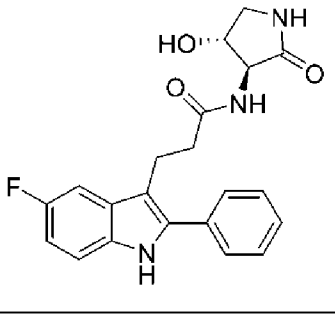
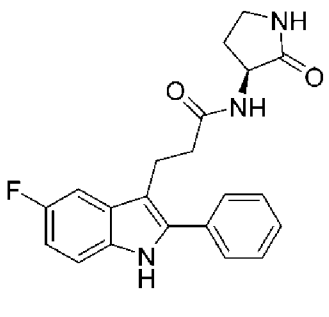
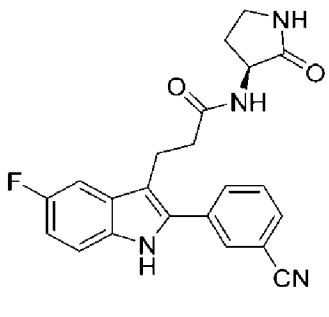
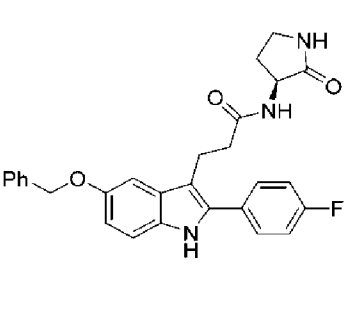
表1.化合物1至135

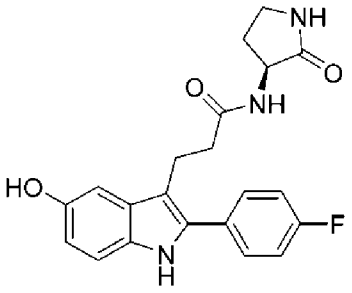
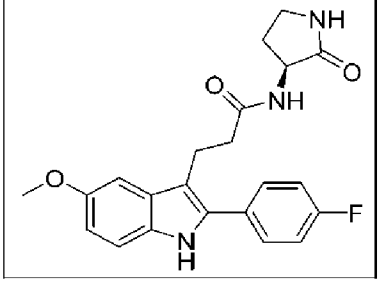
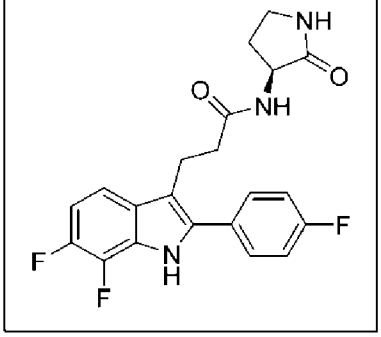
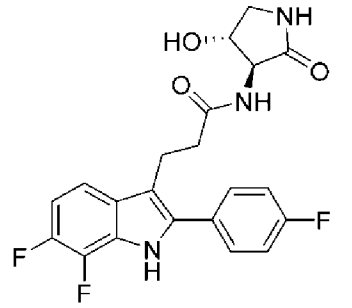
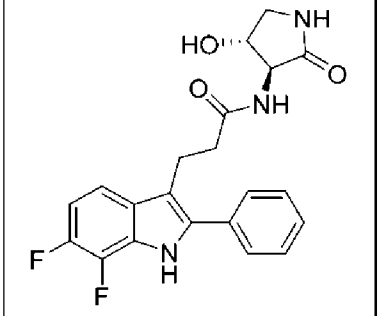
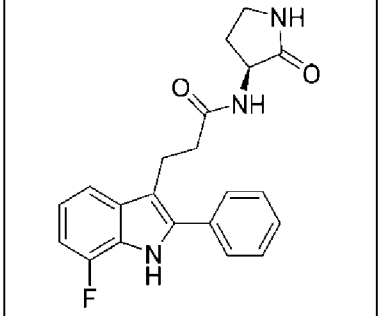
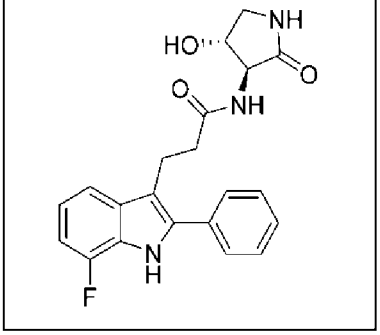
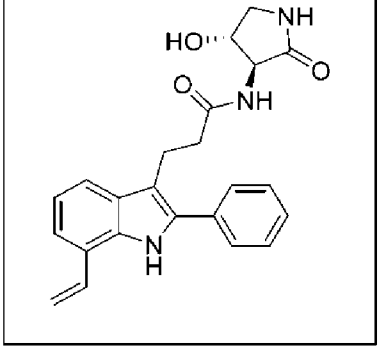
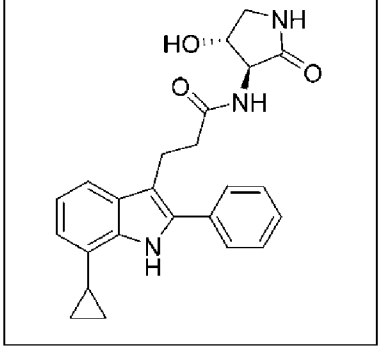
1	2	3
		
4	**5**	**6**
		
7	**8**	**9**
		

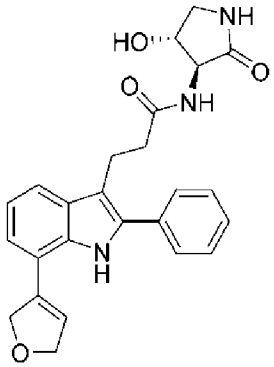
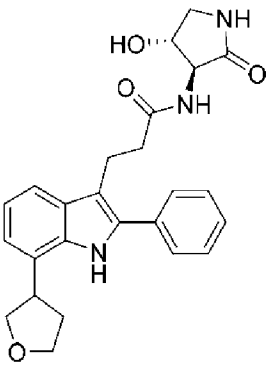
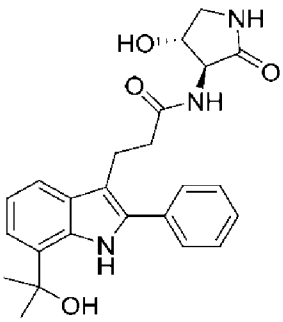
10	11	12
		
13	**14**	**15**
		
16	**17**	**18**
		

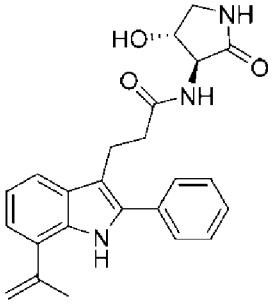
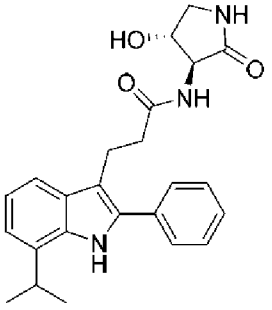
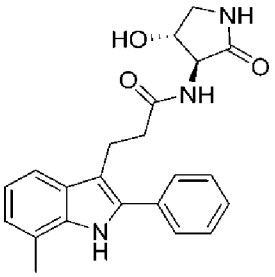
19	20	21
		
22	**23**	**24**
		
25	**26**	**27**
		
28	**29**	**30**
		

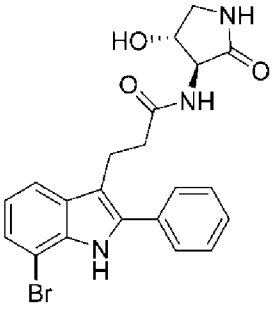
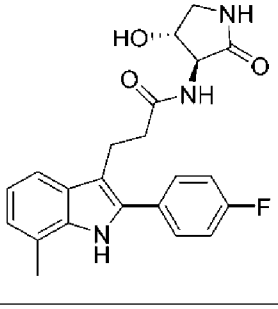
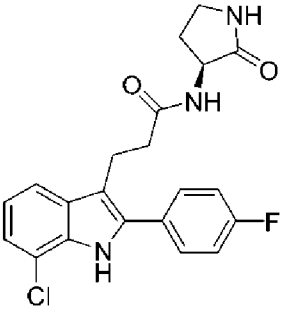
31	32	33
		
34	**35**	**36**
		
37	**38**	**39**
		
40	**41**	**42**
		

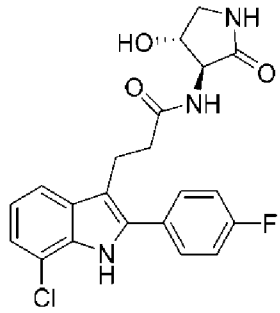
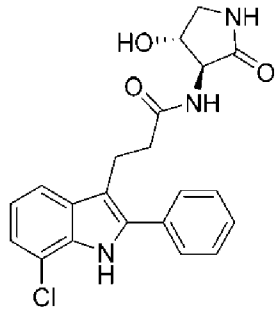
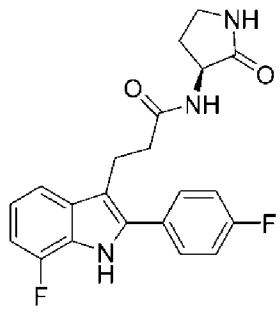
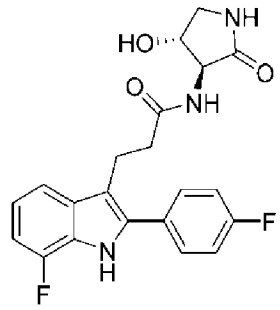
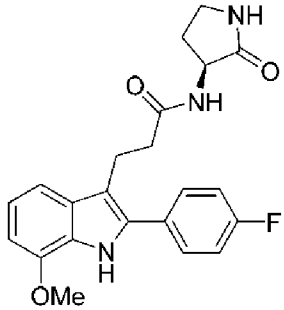
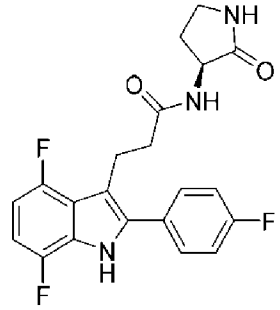
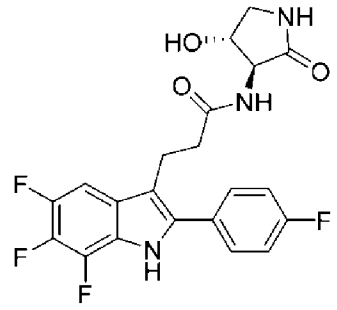
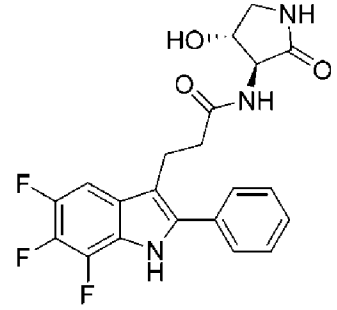
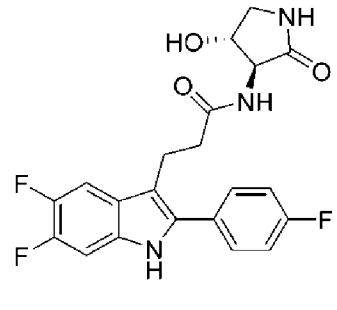
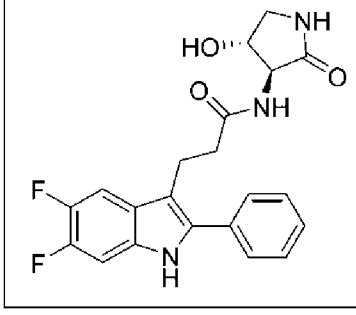
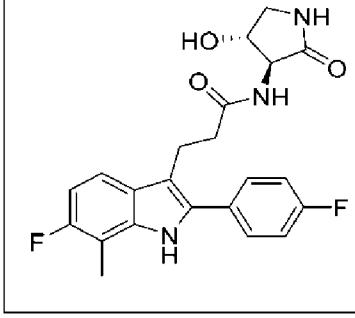
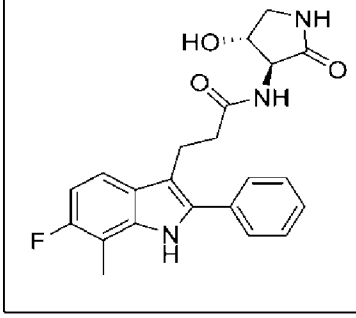
43	44	45
		
46	**47**	**48**
		
49	**50**	**51**
		
52	**53**	**54**
		

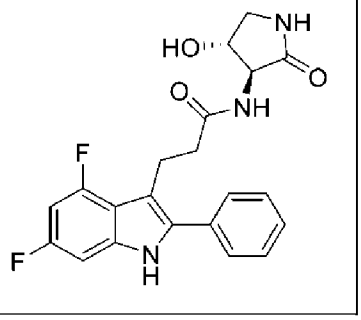
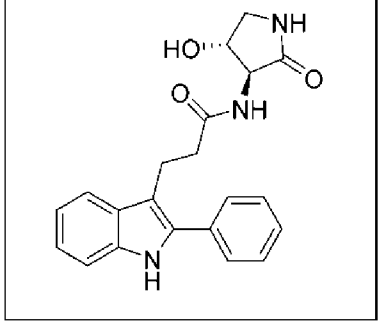
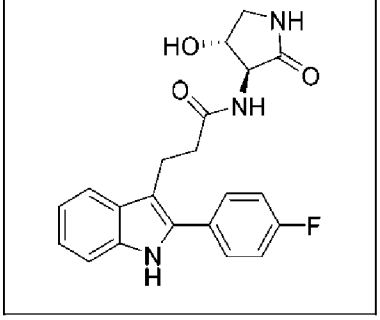
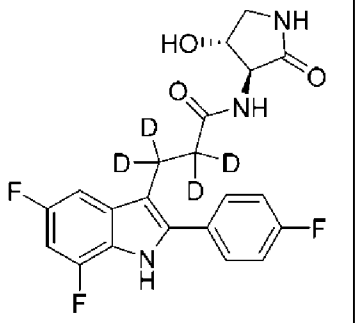
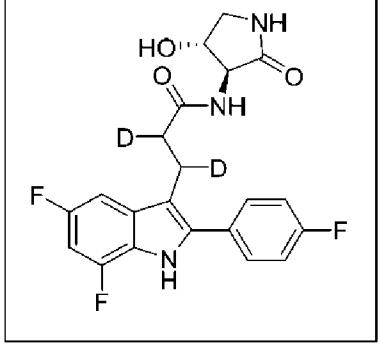
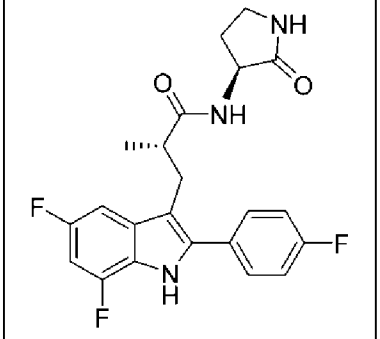
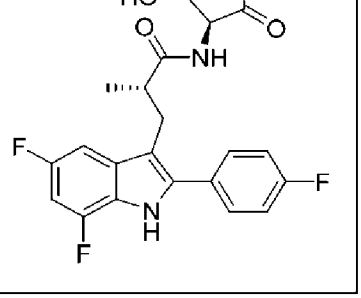
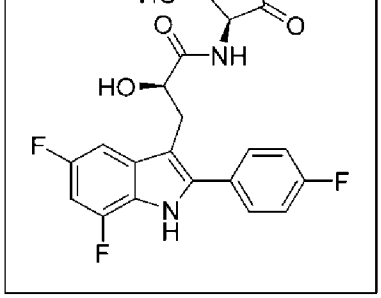
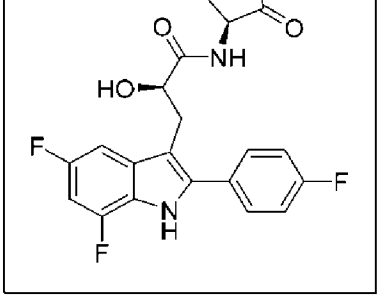
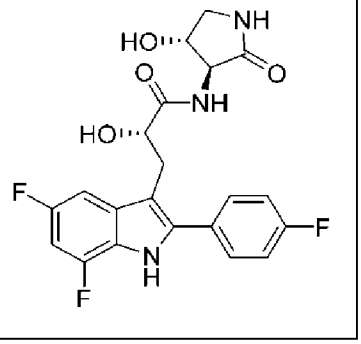
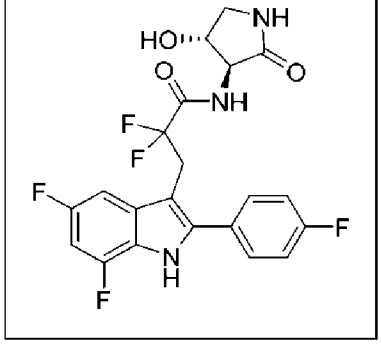
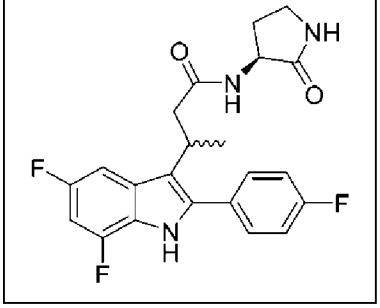
55	56	57
		
58	**59**	**60**
		
61	**62**	**63**
		

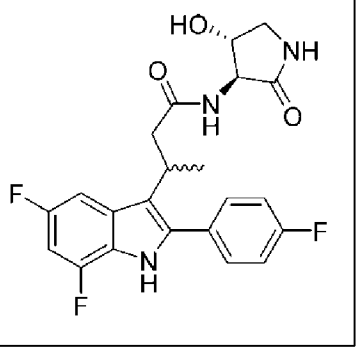
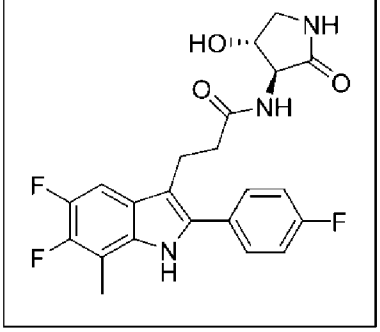
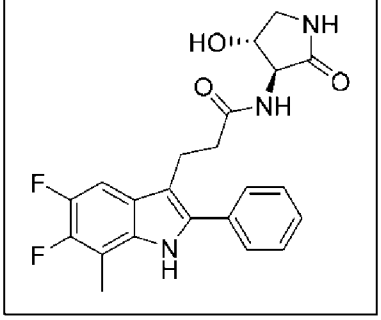
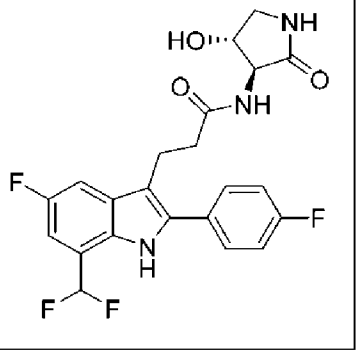
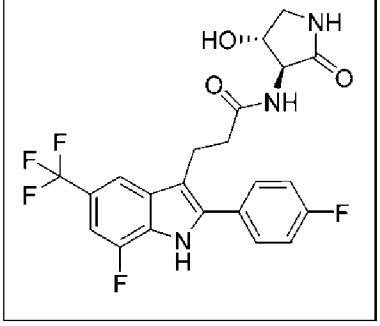
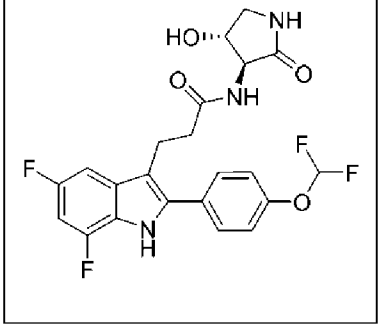
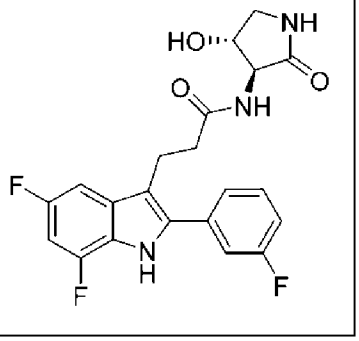
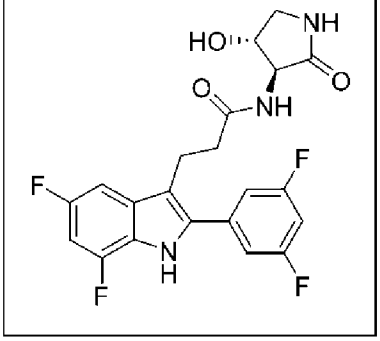
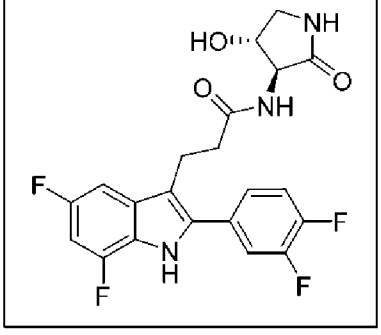
64	65	66
		

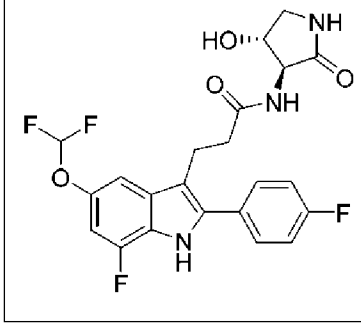
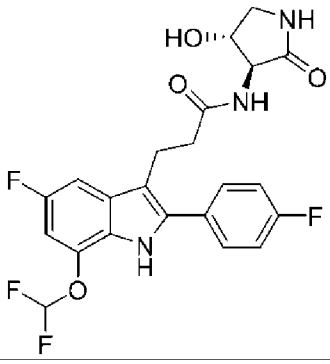
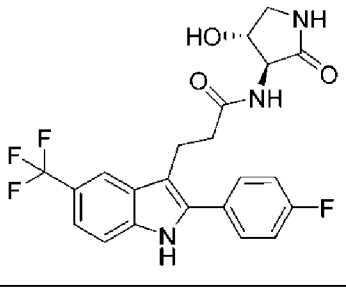
67	68	69
		

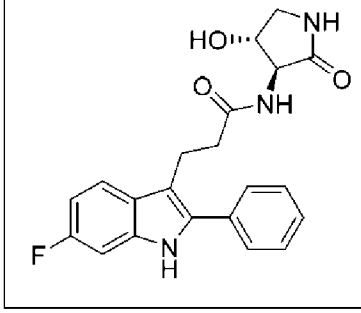
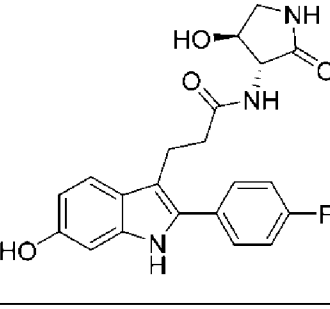
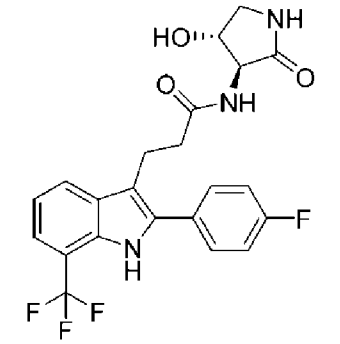
70	71	72
		

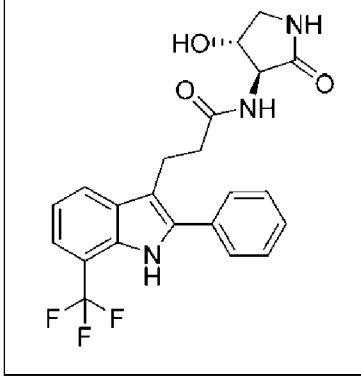
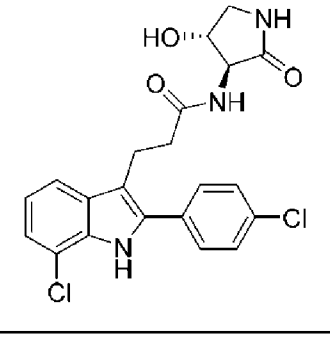
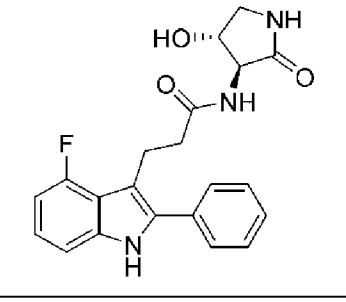
73	74	75
		
76	**77**	**78**
		
79	**80**	**81**
		
82	**83**	**84**
		

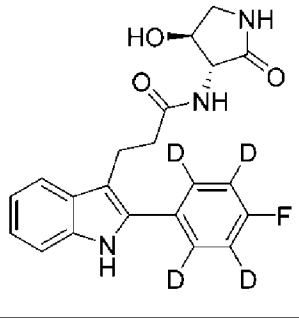
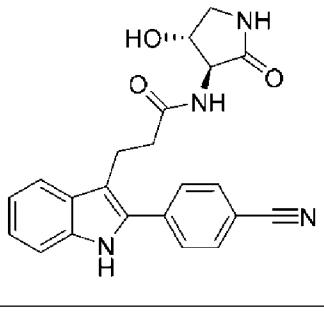
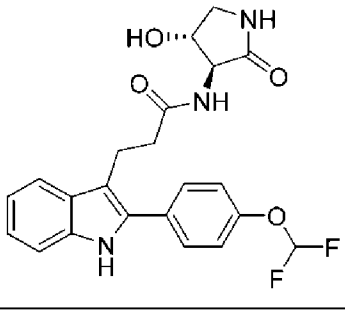
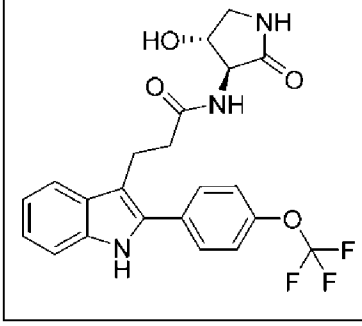
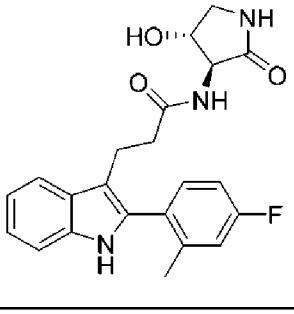
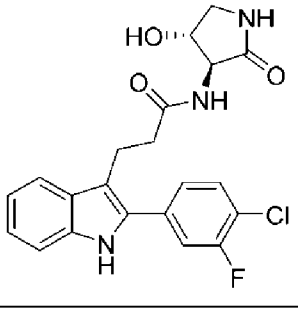
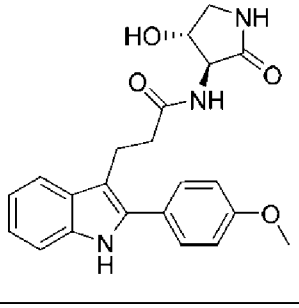
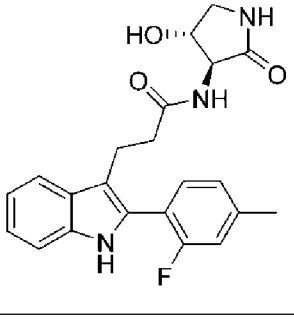
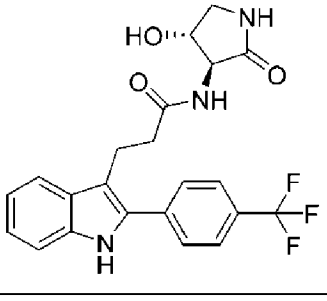
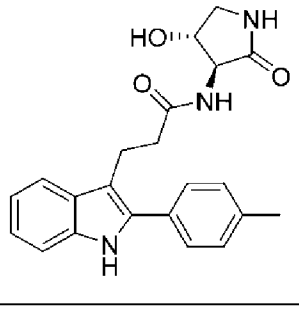
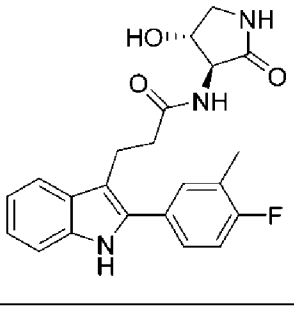
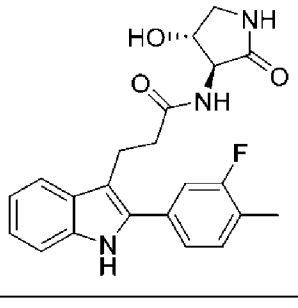
85	86	87
		
88	**89**	**90**
		
91	**92**	**93**
		
94	**95**	**96**
		

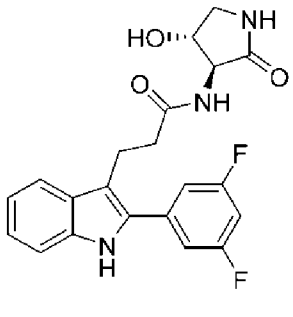
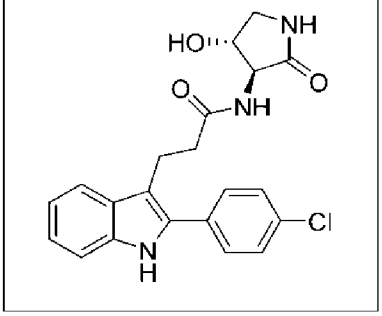
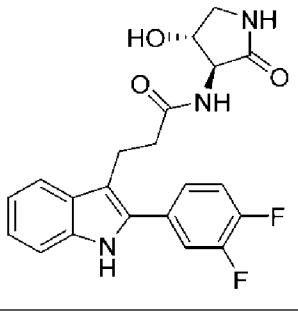
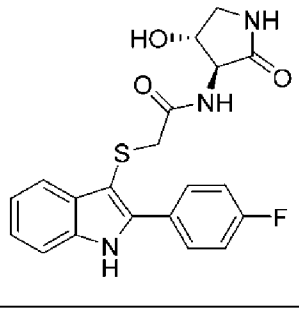
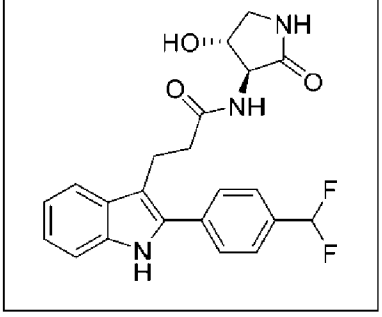
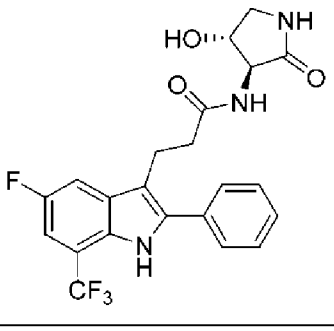
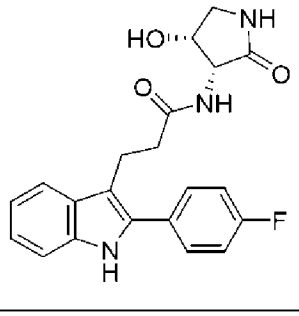
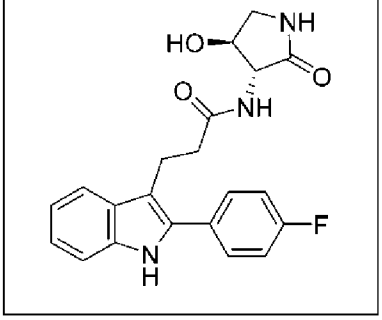
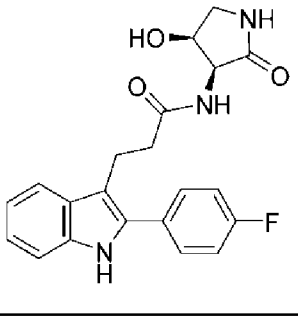
97	98	99
		
100	**101**	**102**
		
103	**104**	**105**
		

106	107	108
		

109	110	111
		

112	113	114
		

115	116	117
		
118	**119**	**120**
		
121	**122**	**123**
		
124	**125**	**126**
		

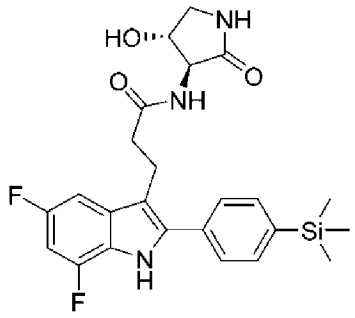
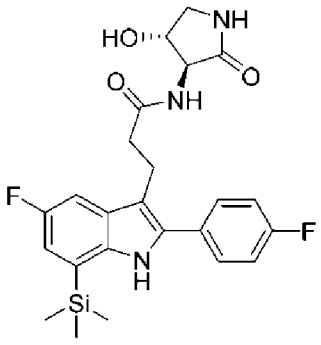
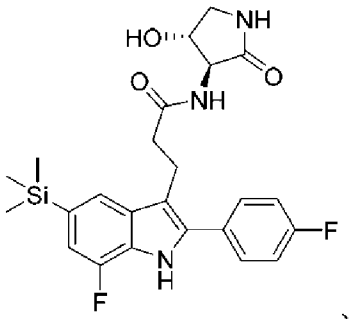
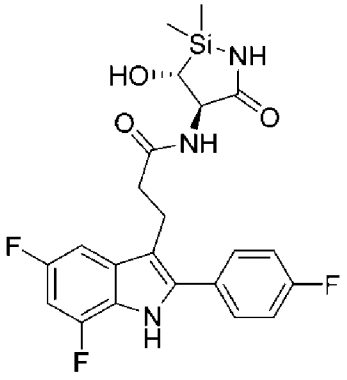
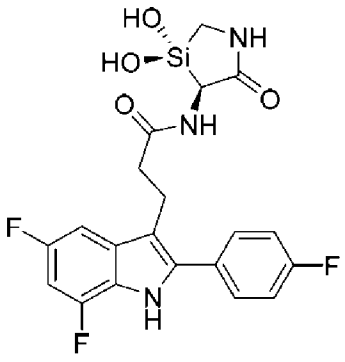
127	128	129
		
130	**131**	**132**
		
133	**134**	**135**
		

【0171】本發明之一些實施例包括化合物1至135之衍生物，或式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物。在一些實施例中，衍生物為矽衍生物，其中選自化合物1至135或式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物之化合物中的至少一個碳原子已經矽置換。在一些實施例中，衍生物為硼衍生物，其中選自化合物1至135或式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物之化合物中的至少一個碳原子已經硼置換。在其他實施例中，衍生物為磷衍生物，其中選自化合物1至135或式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物之化合物中的至少一個碳原子已經磷置

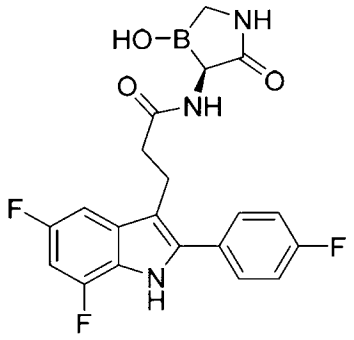
換。由於矽、硼及磷之一般特性類似於碳之彼等特性，因此藉由矽、硼或磷置換碳可產生具有與含有碳之初始化合物類似的生物活性的化合物。

【0172】 在一些實施例中，衍生物為矽衍生物，其中選自化合物1至135或式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物之化合物中的一個碳原子已經矽或矽衍生物(例如-$Si(CH_3)_2$-或-$Si(OH)_2$-)置換。經矽置換之碳可為非芳族碳。在其他實施例中，氟已經矽衍生物(例如-$Si(CH_3)_3$)置換。在一些實施例中，本發明之矽衍生物可包括經氘置換之一或多個氫原子。在一些實施例中，選自化合物1至135或式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物之化合物之矽衍生物可具有併入至雜環中的矽。

【0173】 在一些實施例中，化合物1至135或式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物之矽衍生物之實例包括以下化合物：

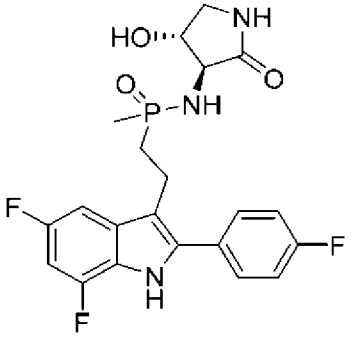

、

、

、


及

【0174】 在一些實施例中，化合物1至135或式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物之硼衍生物之實例包括以下化合物：

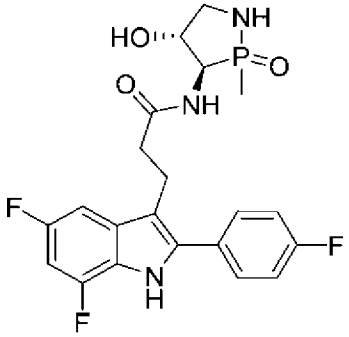


。

【0175】 在一些實施例中，化合物1至135或式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物之磷衍生物之實例包括以下化合物：



及



【0176】 本發明之另一態樣提供醫藥組合物，其包含根據選自式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之任一式之至少一種化合物及化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，向有需要之患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含選自式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之至少一種化合物及化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。

【0177】 醫藥組合物可進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，該至少一種醫藥學上可接受之載劑係選自醫藥學上可接受之媒劑及醫藥學上可接受之佐劑。在一些實施例中，該至少一種醫藥學上可接受之載劑係選自醫藥學上可接受之填充劑、崩解劑、界面活性

劑、黏合劑、潤滑劑。

【0178】亦應瞭解，本發明之醫藥組合物可與療法組合採用；亦即，本文所描述之醫藥組合物可進一步包括至少一種額外活性治療劑。可替代地，可與包含至少一種其他活性治療劑之組合物並行、之前或之後，呈單獨組合物形式投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含選自式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物之至少一種化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，可與包含至少一種其他活性治療劑之組合物並行、之前或之後，呈單獨組合物投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含選自化合物1至135之至少一種化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。

【0179】如上文所描述，本文所揭示之醫藥組合物可視情況進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。該至少一種醫藥學上可接受之載劑可選自佐劑及媒劑。如本文所用，該至少一種醫藥學上可接受之載劑包括任何及所有適合於所需特定劑型之溶劑、稀釋劑、其他液體媒劑、分散助劑、懸浮助劑、界面活性劑、等張劑、增稠劑、乳化劑、防腐劑、固體黏合劑及潤滑劑。Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版, 2005年版, D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 及*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*編 J. Swarbrick及J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York揭示用於調配醫藥組合物之各種載劑及用於其製備之已知技術。除非任何習知載劑諸如藉由產生任何非所需生物效應或另外以有害方式與醫藥組合物之之任何其他組分相互

作用而與本發明化合物不相容，否則其使用涵蓋在本發明之範疇內。適合的醫藥學上可接受之載劑之非限制性實例包括(但不限於)：離子交換劑，氧化鋁，硬脂酸鋁，卵磷脂，血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)，緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸及山梨酸鉀)，飽和植物脂肪酸、水、鹽及電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉及鋅鹽)之偏甘油酯混合物，膠態二氧化矽，三矽酸鎂，聚乙烯吡咯啶酮，聚丙烯酸鹽，蠟，聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物，羊毛脂，糖(諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖)，澱粉(諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)，纖維素及其衍生物(諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素鈉及乙酸纖維素鈉)，粉末黃蓍膠，麥芽，明膠，滑石，賦形劑(諸如可可脂及栓劑蠟)，油(諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)，二醇(諸如丙二醇及聚乙二醇)，酯(諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯)，瓊脂，緩衝劑(諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁)，褐藻酸，不含熱原質之水，等張鹽水，林格氏溶液，乙醇，磷酸鹽緩衝溶液，無毒相容潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)，著色劑，釋放劑，包衣劑，甜味劑，調味劑，芳香劑，防腐劑及抗氧化劑。

【0180】 在本發明之一些實施例中，本文所描述之化合物及醫藥組合物用於治療FSGS及/或NDKD。在一些實施例中，FSGS係由APOL1介導的。在一些實施例中，NDKD係由APOL1介導的。

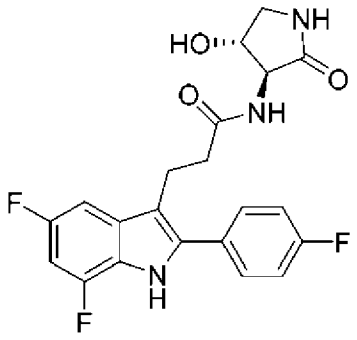
【0181】 在一些實施例中，本發明之方法包含向有需要之患者投與選自以下之至少一種實體：式(**i**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，式**I**化合物係選自：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、

前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，該有需要之患者擁有*APOL1*遺傳變體，亦即G1：S342G:I384M及G2：N388del:Y389del。

【0182】 本發明之另一態樣提供抑制APOL1活性之方法，其包含使該APOL1與選自以下之至少一種實體接觸：式(**I**)、(**II**)、(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)之化合物、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，抑制APOL1活性之方法包含使該APOL1與選自以下之至少一種實體接觸：化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。

化合物2之固體形式

【0183】 在一些實施例中，選自式(**I**)化合物之至少一種實體為化合物2。化合物2可如下描繪：



(2)。

【0184】 在一些實施例中，化合物2為非晶形固體。在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，化合物2呈以下之形式：形式A、水合物形式A、水合物形式B、水合物形式C、水合物形式C、水合物形式D、水合物形式E、化合物2 MTBE溶劑合物、化合物2 DMF溶劑合物或前述中之任何兩者或更多者之混合物。

化合物2之形式A

【0185】在一些實施例中，化合物2呈形式A之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的形式A之形式。在一些實施例中，形式A之特徵在於實質上類似於圖1中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及

28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在以下2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。

【0186】在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、 27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2、28.6 ± 0.2、29.1 ± 0.2及29.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、 27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2、28.6 ± 0.2、29.1 ± 0.2及29.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、 27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2、28.6 ± 0.2、29.1 ± 0.2及29.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ±

0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、 27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2、28.6 ± 0.2、29.1 ± 0.2及29.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射

圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十二個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、

26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ±

0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少二十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、24.0 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.1 ± 0.2、27.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。

【0187】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2之形式A。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的形式A之形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈形式A之形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0188】 在一些實施例中，形式A之特徵在於實質上類似於圖5中之

彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，形式A之特徵在於在202℃處具有峰之DSC曲線。

【0189】在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.7 ± 0.2 ppm、154.4 ± 0.2 ppm、127.8 ± 0.2 ppm、125.2 ± 0.2 ppm、102.0 ± 0.2 ppm、59.3 ± 0.2 ppm、38.9 ± 0.2 ppm及24.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.7 ± 0.2 ppm、154.4 ± 0.2 ppm、127.8 ± 0.2 ppm、125.2 ± 0.2 ppm、102.0 ± 0.2 ppm、59.3 ± 0.2 ppm、38.9 ± 0.2 ppm及24.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.7 ± 0.2 ppm、154.4 ± 0.2 ppm、127.8 ± 0.2 ppm、125.2 ± 0.2 ppm、102.0 ± 0.2 ppm、59.3 ± 0.2 ppm、38.9 ± 0.2 ppm及24.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少四個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.7 ± 0.2 ppm、154.4 ± 0.2 ppm、127.8 ± 0.2 ppm、125.2 ± 0.2 ppm、102.0 ± 0.2 ppm、59.3 ± 0.2 ppm、38.9 ± 0.2 ppm及24.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在以下處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.7 ± 0.2 ppm、154.4 ± 0.2 ppm、127.8 ± 0.2 ppm、125.2 ± 0.2 ppm、102.0 ± 0.2 ppm、59.3 ± 0.2 ppm、38.9 ± 0.2 ppm及24.4 ± 0.2 ppm。

【0190】在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-116.0 ± 0.2 ppm、-119.7 ± 0.2 ppm及-138.1 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-116.0 ± 0.2 ppm、-119.7

± 0.2 ppm及-138.1 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在以下處具有信號的^{19}F NMR光譜：-116.0 ± 0.2 ppm、-119.7 ± 0.2 ppm及-138.1 ± 0.2 ppm。

【0191】在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之1%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之2%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之5%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之10%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之15%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之20%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之25%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之30%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之35%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之45%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之50%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之55%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之60%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之65%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之70%至99%形式A組

成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之75%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之80%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之85%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之90%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之95%至99%形式A組成。

化合物2之水合物形式A

【0192】 在一些實施例中，化合物2呈水合物形式A之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的水合物形式A之形式。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於實質上類似於圖7中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：12.2 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：12.2 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：12.2 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：12.2 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4

± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：12.2 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2及25.5 ± 0.2。

【0193】在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之

至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2及25.5 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2及25.5 ± 0.2。

【0194】 在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射

圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十二個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十三個2θ值處具有信

號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少十八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以

下之至少十九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.2 ± 0.2、12.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.5 ± 0.2及27.2 ± 0.2。

【0195】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2之水合物形式A。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的水合物形式A之形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈水合物形式A之形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0196】 在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於實質上類似於圖11中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少一個溫度處具有峰的DSC曲線：97℃、137℃、164℃、185℃及222℃。

【0197】 在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式A

之特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少四個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少五個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少六個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在以下處具有信號的^{13}C NMR光譜：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm。

【0198】 在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-113.8 ± 0.2 ppm、-125.8 ± 0.2 ppm及-132.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-113.8 ± 0.2 ppm、-125.8 ± 0.2 ppm及-132.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式A之特徵在於在以下處具有信號的^{19}F NMR光譜：-113.8 ± 0.2 ppm、-125.8 ± 0.2 ppm及-132.8 ± 0.2 ppm。

【0199】在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之1%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之2%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之5%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之10%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之15%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之20%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之25%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之30%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之35%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之45%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之50%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之55%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之60%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之65%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之70%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之75%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之

80%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之85%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之90%至99%水合物形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之95%至99%水合物形式A組成。

化合物2之水合物形式B

【0200】 在一些實施例中，化合物2呈水合物形式B之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的水合物形式B之形式。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於實質上類似於圖12中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、

18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在以下處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。

【0201】 在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2及19.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2及19.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2及19.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2及19.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2及19.1 ± 0.2。

【0202】在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、

9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少十一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7

± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少十二個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少十三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少十四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少十五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.9 ± 0.2、24.6 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.8 ± 0.2及29.4 ± 0.2。

【0203】在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2之水合物形式B。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的水合物形式B之形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈水合物形式B之形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0204】在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-117.0 ± 0.2 ppm、-119.1 ± 0.2 ppm及-137.7 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-117.0 ± 0.2 ppm、-119.1 ± 0.2 ppm及-137.7 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式B之特徵在於在以下處具有信號的^{19}F NMR光譜：-117.0 ± 0.2 ppm、-119.1 ± 0.2 ppm及-137.7 ± 0.2 ppm。

【0205】在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之1%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之2%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之5%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之10%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之15%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之20%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之25%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之

30%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之35%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之45%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之50%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之55%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之60%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之65%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之70%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之75%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之80%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之85%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之90%至99%水合物形式B組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之95%至99%水合物形式B組成。

【0206】在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，化合物2為結晶固體，該結晶固體包含相對於結晶固體化合物2之總重量的60%至99.9%水合物形式A及相對於結晶固體化合物2之總重量的0.1%至40%水合物形式B。在一些實施例中，結晶固體包含相對於結晶固體化合物2之總重量的70%至95%水合物形式A及相對於結晶固體化合物2之總重量的5%至30%水合物形式B。在一些實施例中，結晶固體包含相對

於結晶固體化合物2之總重量的80%至90%水合物形式A及相對於結晶固體化合物2之總重量的10%至20%水合物形式B。

化合物2之水合物形式C

【0207】 在一些實施例中，化合物2呈水合物形式C之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的水合物形式C之形式。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於實質上類似於圖14中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ±

0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。

【0208】在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ±

0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少十一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2

及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少十二個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少十三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少十四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少十五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.6 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.6 ± 0.2及24.9 ± 0.2。

【0209】在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2之水合物形式C。在一些實施例中，組合物進一步包含化合物2之水合物

形式A。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的水合物形式C之形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈水合物形式C之形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0210】 在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於實質上類似於圖18中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少一個溫度處具有峰的DSC曲線：112℃、145℃及189℃。

【0211】 在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.2 ± 0.2 ppm、127.2 ± 0.2 ppm、116.9 ± 0.2 ppm、71.6 ± 0.2 ppm、57.6 ± 0.2 ppm、49.6 ± 0.2 ppm、35.5 ± 0.2 ppm及20.0 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.2 ± 0.2 ppm、127.2 ± 0.2 ppm、116.9 ± 0.2 ppm、71.6 ± 0.2 ppm、57.6 ± 0.2 ppm、49.6 ± 0.2 ppm、35.5 ± 0.2 ppm及20.0 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.2 ± 0.2 ppm、127.2 ± 0.2 ppm、116.9 ± 0.2 ppm、71.6 ± 0.2 ppm、57.6 ± 0.2 ppm、49.6 ± 0.2 ppm、35.5 ± 0.2 ppm及20.0 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少四個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.2 ± 0.2 ppm、127.2 ± 0.2 ppm、116.9 ± 0.2 ppm、71.6 ± 0.2 ppm、57.6 ± 0.2 ppm、49.6 ± 0.2 ppm、35.5 ± 0.2 ppm及20.0 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在以下處具有信號的^{13}C NMR光

譜：178.2 ± 0.2 ppm、127.2 ± 0.2 ppm、116.9 ± 0.2 ppm、71.6 ± 0.2 ppm、57.6 ± 0.2 ppm、49.6 ± 0.2 ppm、35.5 ± 0.2 ppm及20.0 ± 0.2 ppm。

【0212】在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-109.9 ± 0.2 ppm、-111.5 ± 0.2 ppm、-113.0 ± 0.2、-120.9 ± 0.2、-121.8 ± 0.2及-123.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-109.9 ± 0.2 ppm、-111.5 ± 0.2 ppm、-113.0 ± 0.2、-120.9 ± 0.2、-121.8 ± 0.2及-123.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-109.9 ± 0.2 ppm、-111.5 ± 0.2 ppm、-113.0 ± 0.2、-120.9 ± 0.2、-121.8 ± 0.2及-123.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少四個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-109.9 ± 0.2 ppm、-111.5 ± 0.2 ppm、-113.0 ± 0.2、-120.9 ± 0.2、-121.8 ± 0.2及-123.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在選自以下之至少五個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-109.9 ± 0.2 ppm、-111.5 ± 0.2 ppm、-113.0 ± 0.2、-120.9 ± 0.2、-121.8 ± 0.2及-123.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式C之特徵在於在以下處具有信號的^{19}F NMR光譜：-109.9 ± 0.2 ppm、-111.5 ± 0.2 ppm、-113.0 ± 0.2、-120.9 ± 0.2、-121.8 ± 0.2及-123.4 ± 0.2 ppm。

【0213】在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之1%至99%水合物形式

C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之2%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之5%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之10%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之15%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之20%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之25%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之30%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之35%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之45%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之50%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之55%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之60%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之65%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之70%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之75%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之80%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之85%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，

結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之90%至99%水合物形式C組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之95%至99%水合物形式C組成。

化合物2之水合物形式D

【0214】 在一些實施例中，化合物2呈水合物形式D之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的水合物形式D之形式。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於實質上類似於圖19中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2及15.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2及15.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2及15.2 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2及15.2 ± 0.2。

【0215】 在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。

在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。

【0216】在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2之水合物形式D。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的水合物形式D之形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈水合物形式D之形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0217】在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於實質上類似於圖21中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，水合物形式D之特徵在於在選自以下之至少一個溫度處具有峰的DSC曲線：121℃、148℃、

176℃及196℃。

【0218】在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之1%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之2%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之5%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之10%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之15%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之20%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之25%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之30%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之35%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之45%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之50%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之55%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之60%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之65%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之70%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之75%至99%水合物形式D組

成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之80%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之85%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之90%至99%水合物形式D組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之95%至99%水合物形式D組成。

化合物2之水合物形式E

【0219】 在一些實施例中，化合物2呈水合物形式E之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的水合物形式E之形式。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於實質上類似於圖22中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、14.3 ± 0.2及18.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、14.3 ± 0.2及18.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、14.3 ± 0.2及18.9 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、14.3 ± 0.2及18.9 ± 0.2。

【0220】 在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ±

0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。

【0221】在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2之水合物形式E。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的水合物形式E之形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈水合物形式E之形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0222】在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於實質上類似於圖24中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，水合物形式E之特徵在於在選自以下之至少一個溫度處具有峰的DSC曲線：107℃、127℃、150℃、177℃及195℃。

【0223】在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之1%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之2%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之5%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之10%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之15%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之20%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之25%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之30%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之35%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之45%至99%水合物形式E組

成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之50%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之55%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之60%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之65%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之70%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之75%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之80%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之85%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之90%至99%水合物形式E組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之95%至99%水合物形式E組成。

化合物2之水合物形式F

【0224】 在一些實施例中，化合物2呈水合物形式F之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的水合物形式F之形式。在一些實施例中，水合物形式F之特徵在於實質上類似於圖25中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，水合物形式F之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2及11.4 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式F之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2及11.4 ± 0.2。

【0225】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2

之水合物形式F。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的水合物形式F之形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈水合物形式F之形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0226】 在一些實施例中，水合物形式F之特徵在於實質上類似於圖27中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，水合物形式F之特徵在於在選自以下之至少一個溫度處具有峰的DSC曲線：174℃、177℃及197℃。

【0227】 在一些實施例中，化合物2為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之1%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之2%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之5%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之10%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之15%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之20%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之25%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之30%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之35%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之45%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之

50%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之55%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之60%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之65%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之70%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之75%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之80%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之85%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之90%至99%水合物形式F組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物2之總重量之95%至99%水合物形式F組成。

化合物2之MTBE溶劑合物形式

【0228】 在一些實施例中，化合物2呈MTBE溶劑合物形式之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的MTBE溶劑合物形式之形式。在一些實施例中，MTBE溶劑合物形式之特徵在於實質上類似於圖28中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

【0229】 在一些實施例中，MTBE溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.0 ± 0.2、6.8 ± 0.2、8.4 ± 0.2、18.0 ± 0.2、19.4 ± 0.2及20.2 ± 0.2。在一些實施例中，MTBE溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.0 ± 0.2、6.8 ± 0.2、8.4 ± 0.2、18.0 ± 0.2、19.4 ±

0.2及20.2 ± 0.2。在一些實施例中，MTBE溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.0 ± 0.2、6.8 ± 0.2、8.4 ± 0.2、18.0 ± 0.2、19.4 ± 0.2及20.2 ± 0.2。在一些實施例中，MTBE溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.0 ± 0.2、6.8 ± 0.2、8.4 ± 0.2、18.0 ± 0.2、19.4 ± 0.2及20.2 ± 0.2。在一些實施例中，MTBE溶劑合物形式之特徵在於在至少以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.0 ± 0.2、6.8 ± 0.2、8.4 ± 0.2、18.0 ± 0.2、19.4 ± 0.2及20.2 ± 0.2。

【0230】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物,其包含化合物2之MTBE溶劑合物形式。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的MTBE溶劑合物形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈MTBE溶劑合物形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0231】 在一些實施例中，MTBE溶劑合物形式之特徵在於實質上類似於圖30中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，MTBE溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少一個溫度處具有峰的DSC曲線：131℃、148℃及193℃。

化合物2之DMF溶劑合物形式

【0232】 在一些實施例中，化合物2呈DMF溶劑合物形式之形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的DMF溶劑合物形式之形式。在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於實質上類似於圖31中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

【0233】 在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於在選自以

下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：15.3 ± 0.2、18.0 ± 0.2及20.1 ± 0.2。在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：15.3 ± 0.2、18.0 ± 0.2及20.1 ± 0.2。在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.6 ± 0.2、9.3 ± 0.2、15.3 ± 0.2、18.0 ± 0.2及20.1 ± 0.2。在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.6 ± 0.2、9.3 ± 0.2、15.3 ± 0.2、18.0 ± 0.2及20.1 ± 0.2。在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.6 ± 0.2、9.3 ± 0.2、15.3 ± 0.2、18.0 ± 0.2及20.1 ± 0.2。在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於在至少以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.6 ± 0.2、9.3 ± 0.2、15.3 ± 0.2、18.0 ± 0.2及20.1 ± 0.2。

【0234】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2之DMF溶劑合物形式。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的DMF溶劑合物形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈DMF溶劑合物形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0235】 在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於實質上類似於圖33中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，DMF溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少一個溫度處具有峰的DSC曲線：101℃、110℃及190℃。

化合物2之非晶形式

【0236】在一些實施例中，化合物2呈非晶形式。在一些實施例中，化合物2呈實質上純的非晶形式之形式。在一些實施例中，化合物2之非晶形式之特徵在於實質上類似於圖34中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

【0237】在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物2之非晶形式。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的非晶形式的化合物2。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈非晶形式之化合物2組成的至少一種活性化合物。

【0238】在一些實施例中，非晶形式之特徵在於實質上類似於圖37中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，非晶形式之特徵在於具有87℃之玻璃轉化的DSC曲線。

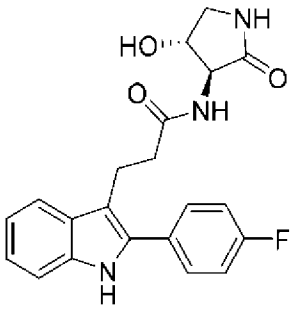
【0239】在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：174.7 ± 0.2 ppm、161.3 ± 0.2 ppm、130.2 ± 0.2 ppm、120.9 ± 0.2 ppm、74.7 ± 0.2 ppm及20.5 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：174.7 ± 0.2 ppm、161.3 ± 0.2 ppm、130.2 ± 0.2 ppm、120.9 ± 0.2 ppm、74.7 ± 0.2 ppm及20.5 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：174.7 ± 0.2 ppm、161.3 ± 0.2 ppm、130.2 ± 0.2 ppm、120.9 ± 0.2 ppm、74.7 ± 0.2 ppm及20.5 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在選自以下之至少四個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：174.7 ± 0.2 ppm、161.3 ± 0.2 ppm、130.2 ± 0.2 ppm、120.9 ± 0.2 ppm、74.7 ± 0.2 ppm及20.5 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，

非晶形式之特徵在於在選自以下之至少五個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：174.7 ± 0.2 ppm、161.3 ± 0.2 ppm、130.2 ± 0.2 ppm、120.9 ± 0.2 ppm、74.7 ± 0.2 ppm及20.5 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在以下處具有信號的^{13}C NMR光譜：174.7 ± 0.2 ppm、161.3 ± 0.2 ppm、130.2 ± 0.2 ppm、120.9 ± 0.2 ppm、74.7 ± 0.2 ppm及20.5 ± 0.2 ppm。

【0240】 在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-122.4 ± 0.2 ppm及-131.1 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在以下處具有信號的^{19}F NMR光譜：-122.4 ± 0.2 ppm及-131.1 ± 0.2 ppm。

化合物87之固體形式

【0241】 在一些實施例中，選自式(I)化合物之至少一種實體為化合物87。化合物87可如下描繪：



(87)。

【0242】 在一些實施例中，化合物87為非晶形固體。在一些實施例中，化合物87為結晶固體。在一些實施例中，化合物87呈以下之形式：形式A、水合物形式、IPAc溶劑合物或前述中之任何兩者或更多者之混合物。

化合物87之形式A

【0243】 在一些實施例中，化合物87呈形式A之形式。在一些實施

例中，化合物87呈實質上純的形式A之形式。在一些實施例中，形式A之特徵在於實質上類似於圖38中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在以下2θ值處具有信號

的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。

【0244】在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、

9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於

在選自以下之至少十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十二個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6

± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少十九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、

22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。在一些實施例中，形式A之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.5 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。

【0245】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物87之形式A。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的形式A之形式的化合物87。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈形式A之形式之化合物87組成的至少一種活性化合物。

【0246】 在一些實施例中，形式A之特徵在於實質上類似於圖42中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，形式A之特徵在於具有157℃之熔融起點與在160℃處之峰的DSC曲線。

【0247】 在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：128.3 ± 0.2 ppm、122.0 ± 0.2 ppm、58.4 ± 0.2 ppm及38.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：128.3 ± 0.2 ppm、122.0 ± 0.2 ppm、58.4 ± 0.2 ppm及38.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：128.3 ± 0.2 ppm、122.0 ± 0.2 ppm、58.4 ± 0.2 ppm及38.4 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，形式A之特徵在於在以下值處具有信號的^{13}C NMR光譜：128.3 ± 0.2 ppm、122.0 ± 0.2 ppm、58.4 ± 0.2 ppm及38.4 ±

0.2 ppm。

【0248】 在一些實施例中，形式A之特徵在於在-110.9 ± 0.2 ppm處具有信號的19F NMR光譜。

【0249】 在一些實施例中，化合物87為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之1%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之2%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之5%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之10%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之15%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之20%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之25%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之30%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之35%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之45%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之50%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之55%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之60%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之65%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之70%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由

相對於結晶固體化合物87之總重量之75%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之80%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之85%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之90%至99%形式A組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之95%至99%形式A組成。

化合物87之水合物形式

【0250】 在一些實施例中，化合物87呈水合物形式之形式。在一些實施例中，化合物87呈實質上純的水合物形式之形式。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於實質上類似於圖43中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少六個

2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。

【0251】在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及

28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3

± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十二個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、

26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ±

0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少十九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ±

0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十二個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十三個2θ值處具有信號的X射線粉

末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、

21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。在一些實施例

中，水合物形式之特徵在於在以下2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.8 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.0 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.4 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2、28.6 ± 0.2及28.7 ± 0.2。

【0252】 在一些實施例中，化合物87之水合物形式具有特徵如下之單晶體單位晶胞：

晶體系統	斜方晶
空間群	$P2_12_12_1$
a (Å)	4.9 ± 0.1
b (Å)	9.5 ± 0.1
c (Å)	44.6 ± 0.1
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	2064.3 ± 0.2
Z/Z'	4/1

【0253】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物87之水合物形式。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的水合物形式的化合物87。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈水合物形式之化合物87組成的至少一種活性化合物。

【0254】 在一些實施例中，水合物形式之特徵在於實質上類似於圖47中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少一個溫度處具有峰的DSC曲線：86℃及158℃。

【0255】 在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：133.5 ± 0.2 ppm、119.8 ± 0.2

ppm、74.2 ± 0.2 ppm、56.4 ± 0.2 ppm及18.7 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：133.5 ± 0.2 ppm、119.8 ± 0.2 ppm、74.2 ± 0.2 ppm、56.4 ± 0.2 ppm及18.7 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：133.5 ± 0.2 ppm、119.8 ± 0.2 ppm、74.2 ± 0.2 ppm、56.4 ± 0.2 ppm及18.7 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在選自以下之至少四個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：133.5 ± 0.2 ppm、119.8 ± 0.2 ppm、74.2 ± 0.2 ppm、56.4 ± 0.2 ppm及18.7 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在以下處具有信號的^{13}C NMR光譜：133.5 ± 0.2 ppm、119.8 ± 0.2 ppm、74.2 ± 0.2 ppm、56.4 ± 0.2 ppm及18.7 ± 0.2 ppm。

【0256】在一些實施例中，水合物形式之特徵在於在-113.6 ± 0.2 ppm處具有信號的^{19}F NMR光譜。

【0257】在一些實施例中，化合物87為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之1%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之2%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之5%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之10%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之15%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之20%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結

晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之25%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之30%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之35%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之45%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之50%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之55%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之60%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之65%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之70%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之75%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之80%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之85%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之90%至99%水合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之95%至99%水合物形式組成。

化合物87之IPAc溶劑合物

【0258】 在一些實施例中，化合物87呈IPAc溶劑合物形式之形式。在一些實施例中，化合物87呈實質上純的IPAc溶劑合物形式之形式。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於實質上類似於圖49中之彼X

射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、16.0 ± 0.2、18.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2及23.1 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、16.0 ± 0.2、18.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2及23.1 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、16.0 ± 0.2、18.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2及23.1 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、16.0 ± 0.2、18.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2及23.1 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、16.0 ± 0.2、18.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2及23.1 ± 0.2。

【0259】 在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ±

0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0

± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十一個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十二個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十三個2θ值處具有

信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十四個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十七個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ±

0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十八個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十九個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在以下度2θ處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.4 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.0 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.2 ± 0.2及27.5 ± 0.2。

【0260】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物87之IPAc溶劑合物形式。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的IPAc溶劑合物形式的化合物87。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈IPAc溶劑合物形式之化合物87組成的至少一種活性化合物。

【0261】 在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於實質上類似於圖54中之彼DSC曲線的DSC曲線。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在116℃處具有至少一個峰的DSC曲線。

【0262】 在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少三個ppm

值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少四個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少五個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少六個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2

ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少七個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少八個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少九個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2

ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十二個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十三個

ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十四個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十五個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十六個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ±

0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十七個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十八個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少十九個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、

108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少二十個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在以下處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。

【0263】 在一些實施例中，IPAc溶劑合物形式之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-107.1 ± 0.2 ppm、-107.4 ± 0.2 ppm、-108.0 ± 0.2 ppm、-114.5 ± 0.2 ppm、-115.0 ± 0.2 ppm及-116.2 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-107.1 ± 0.2 ppm、-107.4 ± 0.2 ppm、-108.0 ± 0.2 ppm、-114.5 ± 0.2 ppm、-115.0 ± 0.2 ppm及-116.2 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物之特徵在於

在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-107.1 ± 0.2 ppm、-107.4 ± 0.2 ppm、-108.0 ± 0.2 ppm、-114.5 ± 0.2 ppm、-115.0 ± 0.2 ppm及-116.2 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物之特徵在於在選自以下之至少四個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-107.1 ± 0.2 ppm、-107.4 ± 0.2 ppm、-108.0 ± 0.2 ppm、-114.5 ± 0.2 ppm、-115.0 ± 0.2 ppm及-116.2 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物之特徵在於在選自以下之至少五個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-107.1 ± 0.2 ppm、-107.4 ± 0.2 ppm、-108.0 ± 0.2 ppm、-114.5 ± 0.2 ppm、-115.0 ± 0.2 ppm及-116.2 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，IPAc溶劑合物之特徵在於在以下處具有信號的^{19}F NMR光譜：-107.1 ± 0.2 ppm、-107.4 ± 0.2 ppm、-108.0 ± 0.2 ppm、-114.5 ± 0.2 ppm、-115.0 ± 0.2 ppm及-116.2 ± 0.2 ppm。

【0264】在一些實施例中，化合物87為結晶固體。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之1%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之2%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之5%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之10%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之15%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之20%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之25%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之30%至99%

IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之35%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之45%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之50%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之55%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之60%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之65%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之70%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之75%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之80%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之85%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之90%至99% IPAc溶劑合物形式組成。在一些實施例中，結晶固體由相對於結晶固體化合物87之總重量之95%至99% IPAc溶劑合物形式組成。

化合物87之非晶形式

【0265】 在一些實施例中，化合物87呈非晶形式。在一些實施例中，化合物87呈實質上純的非晶形式之形式。在一些實施例中，化合物87之非晶形式之特徵在於實質上類似於圖56中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

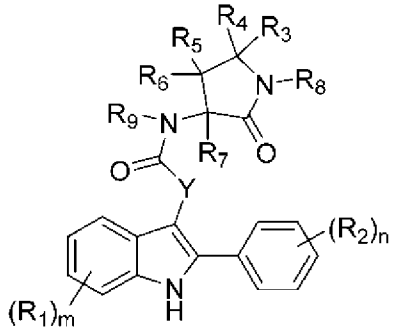
【0266】 在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含化合物87之非晶形式。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含呈實質上純的非晶形式的化合物87。在一些實施例中，本文揭示一種組合物，其包含基本上由呈非晶形式之化合物87組成的至少一種活性化合物。

【0267】 在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：119.5 ± 0.2 ppm、37.2 ± 0.2 ppm及21.2 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在選自以下之至少兩個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：119.5 ± 0.2 ppm、37.2 ± 0.2 ppm及21.2 ± 0.2 ppm。在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在以下處具有信號的^{13}C NMR光譜：119.5 ± 0.2 ppm、37.2 ± 0.2 ppm及21.2 ± 0.2 ppm。

【0268】 在一些實施例中，非晶形式之特徵在於在-114.1 ppm處具有信號的^{19}F NMR光譜。

非限制性例示性實施例

1. 至少一種實體，其係選自式(**I**)化合物：



(**I**)，

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其中：

(i) 各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

鹵基，

羥基，

硫醇基，

胺基，

氰基，

-OC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)OC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS$(O)_2$$C_1$-$C_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-S$(O)_2$NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHS$(O)_2$芳基，

-S$(O)_2$NH芳基，

-NHS$(O)_2$雜芳基，

-S$(O)_2$NH雜芳基，

-NHC(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，

-NHC(O)NH雜芳基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_2-C_6直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

苯甲氧基、苯甲基胺基或苯甲硫基，

3至6員雜環烯基，

3至6員雜環烷基，及

5及6員雜芳基；或

兩個$\mathbf{R_1}$基團與其所連接之碳原子一起形成C_4-C_8環烷基、芳基或雜芳基；

(ii)　各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自

鹵基，

羥基，

硫醇基，

胺基，

氰基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS(O)$_2$C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-S(O)$_2$NHC$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHS(O)$_2$芳基，

-S(O)$_2$NH芳基，

-NHS(O)$_2$雜芳基，

-S(O)$_2$NH雜芳基，

-NHC(O)NHC$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，

-NHC(O)NH雜芳基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C$_2$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，及

C$_1$-C$_4$直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基；

(iii) **m**係選自0、1、2、3及4；

(iv) **n**係選自0、1、2、3、4及5；

(v) **Y**係選自二價C$_1$-C$_8$直鏈及分支鏈烷基、二價C$_1$-C$_8$直鏈及分支

鏈烷氧基、二價C_1-C_8直鏈及分支鏈胺基烷基及二價C_1-C_8直鏈及分支鏈硫烷基，其中該等二價烷基、二價烷氧基、二價胺基烷基及二價硫烷基視情況經選自以下之至少一個基團取代：

C_1-C_6烷基，

芳基，

雜芳基，

鹵基，

羥基，及

胺基；

(vi) $\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_4}$中之每一者係獨立地選自

氫，

羥基，

硫醇基，

胺基，

鹵基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，或

$\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_4}$與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_6環烷基或羰基；

(vii) R_5及R_6中之每一者係獨立地選自

氫，

硫醇基，

胺基，

鹵基，

羥基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，

C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

-OC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)OC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)C_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-C(O)NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)芳基，

-C(O)NH芳基，

-NHC(O)雜芳基，

-C(O)NH雜芳基，

-NHS(O)$_2$$C_1$-$C_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-S(O)$_2$NHC_1-C_6直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHS(O)$_2$芳基，

-S(O)$_2$NH芳基，

-NHS(O)$_2$雜芳基，

-S(O)$_2$NH雜芳基，

-NHC(O)NHC$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

-NHC(O)NH芳基，及

-NHC(O)NH雜芳基；及

(viii) **R$_7$**、**R$_8$**及**R$_9$**中之每一者係獨立地選自

氫，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀硫烷基，

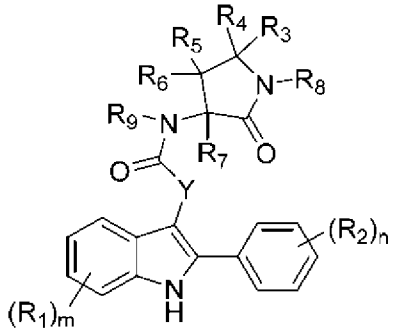
C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀鹵胺基烷基，

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀鹵硫烷基，及

C$_1$-C$_6$直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基。

2. 至少一種實體，其係選自式(**I**)化合物：



(**I**)，

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任

一者之氘化衍生物，其中：

(i)　各**R_1**係獨立地選自

鹵基，

羥基，

氰基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_2-C_4直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

苯甲氧基，

3至6員雜環烯基，

3至6員雜環烷基，及

5及6員雜芳基；

(ii)　各**R_2**係獨立地選自

鹵基，

氰基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基；

(iii)　**m**係選自0、1、2、3及4；

(iv) **n**係選自0、1、2、3、4及5；

(v) **Y**係選自二價C_1-C_8直鏈及分支鏈烷基及二價C_1-C_8直鏈及分支鏈環狀硫烷基，其中該等二價烷基及二價硫烷基視情況經選自以下之至少一個基團取代：

C_1-C_4烷基，

鹵基，及

羥基；

(vi) $\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_4}$中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，及

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，或

$\mathbf{R_3}$及$\mathbf{R_4}$與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_6環烷基或羰基；

(vii) $\mathbf{R_5}$及$\mathbf{R_6}$中之每一者係獨立地選自

氫，

羥基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，及

-OC(O)C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基；及

(viii) $\mathbf{R_7}$、$\mathbf{R_8}$及$\mathbf{R_9}$中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基。

3.如實施例2之至少一種實體，其中$\mathbf{R_3}$為氫且$\mathbf{R_4}$為氫。

4.如實施例1至3中任一項之至少一種實體，其中各$\mathbf{R_5}$及$\mathbf{R_6}$係獨立地選自氫及羥基。

5.如實施例1至4中任一項之至少一種實體，其中各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自鹵基。

6.如實施例1至5中任一項之至少一種實體，其中各$\mathbf{R_1}$為氟。

7.如實施例1至6中任一項之至少一種實體，其中各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自氟及甲基。

8.如實施例1至7中任一項之至少一種實體，其中**m**為1或2。

9.如實施例1至8中任一項之至少一種實體，其中**m**為2。

10. 如實施例1至9中任一項之至少一種實體，其中**n**為1或2。

11. 如實施例1至10中任一項之至少一種實體，其中**n**為1。

12. 如實施例1至11中任一項之至少一種實體，其中**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基：C_1-C_4烷基、鹵基及羥基。

13. 如實施例1至12中任一項之至少一種實體，其中**Y**為二價乙基。

14. 如實施例1至13中任一項之至少一種實體，其中**Y**為-$CH_2CH(CH_3)$-。

15. 如實施例1至14中任一項之至少一種實體，其中**Y**為經選自以下之一個或兩個基團取代的二價乙基：鹵基及羥基。

16. 如實施例1至12及15中任一項之至少一種實體，其中**Y**為經一個鹵素取代的二價乙基。

17. 如實施例15及16中任一項之至少一種實體，其中該鹵素為氟。

18. 如實施例15及16中任一項之至少一種實體，其中該鹵素為氯。

19. 如實施例1至12及15中任一項之至少一種實體，其中**Y**為經兩個鹵基取代的二價乙基。

20. 如實施例19之至少一種實體，其中該鹵基為氟。

21. 如實施例19之至少一種實體，其中該鹵基為氯。

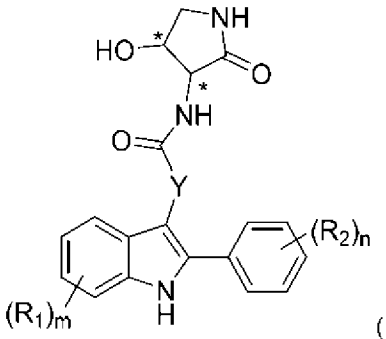
22. 如實施例19之至少一種實體，其中該鹵基為氟及氯。

23. 如實施例1至12及15中任一項之至少一種實體，其中**Y**為經一個羥基取代的二價乙基。

24. 如實施例1至11中任一項之至少一種實體，其中**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價硫基甲基：C_1-C_4烷基、鹵基及羥基。

25. 如實施例1至11及24中任一項之至少一種實體，其中**Y**為二價硫基甲基。

26. 至少一種實體，其係選自式**II**化合物：



(II)

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其中：

(i) 各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

鹵基，

氰基，

甲基，

環丙基，

異丙基，

C_2-C_3直鏈及分支鏈烯基，

羥丙基，

甲氧基，

二氫呋喃基，及

呋喃基；

(ii) 各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自

氟，

氰基，及

甲基；

(iii) **m**係選自0、1、2及3；

(iv) **n**係選自0、1及2；及

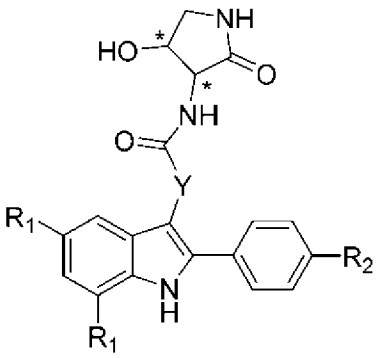
(v) **Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基或二價硫基甲基：

氟，

甲基，及

羥基。

27. 如實施例1或26之至少一種實體，其係選自式**IIIa**化合物：



(IIIa)

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其中：

(i)　各**R_1**係獨立地選自

氟，

氯，

溴，

氰基，

甲基，

環丙基，

乙基，

羥丙基，

異丙基，

丙烯-2-基，

二氫呋喃，

呋喃，及

甲氧基；

(ii)　各**R_2**係獨立地選自

氟，

溴，

氰基，及

甲基；及

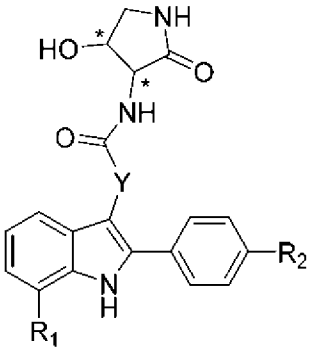
(iii) **Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基或二價硫基甲基：

氟，

甲基，及

羥基。

28. 如實施例1或26之至少一種實體，其係選自式**IIIb**化合物：



(IIIb)

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其中：

(i) 各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

氟，

氯，

溴，

氰基，

甲基，

環丙基，

乙基，

羥丙基，

異丙基，

丙烯-2-基，

二氫呋喃，

呋喃，及

甲氧基；

(ii)　各R_2係獨立地選自

氟，

溴，

氰基，及

甲基；及

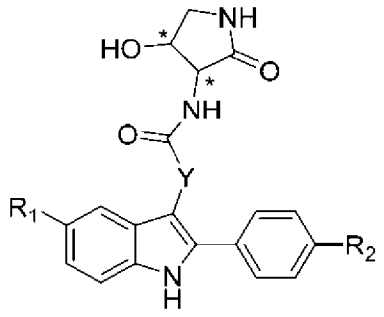
(iii)　**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基或二價硫基甲基：

氟，

甲基，及

羥基。

29.　如實施例1或26之至少一種實體，其係選自式**IIIc**化合物：



(IIIc)

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物，其中：

(i) 各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

氟，

氯，

溴，

氰基，

甲基，

環丙基，

乙基，

羥丙基，

異丙基，

丙烯-2-基，

二氫呋喃，

呋喃，及

甲氧基；

(ii) 各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自

氟，

溴，

氰基，及

甲基；及

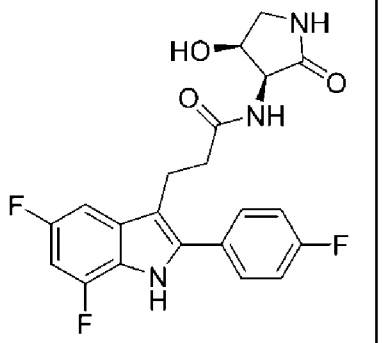
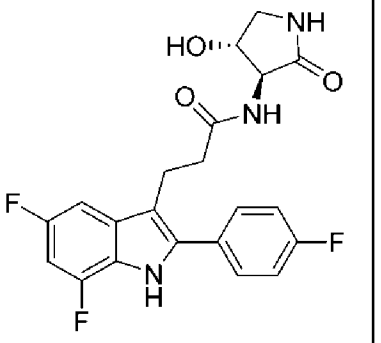
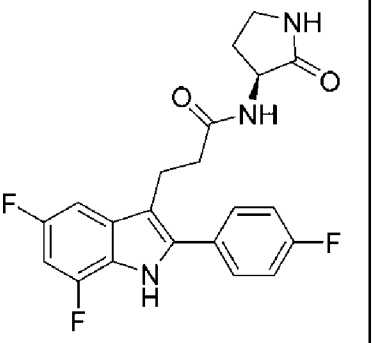
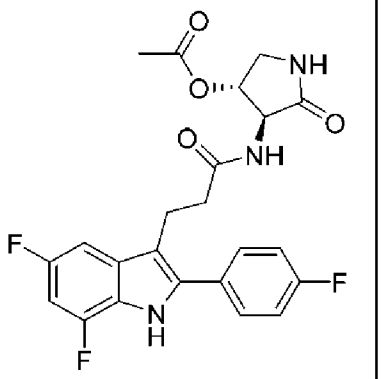
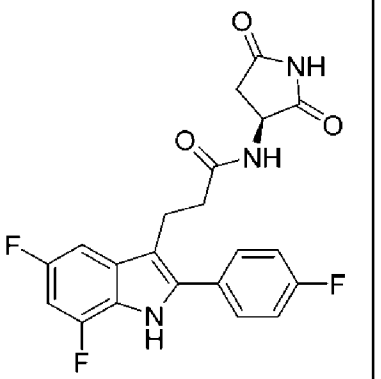
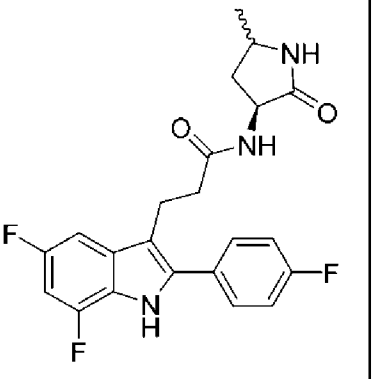
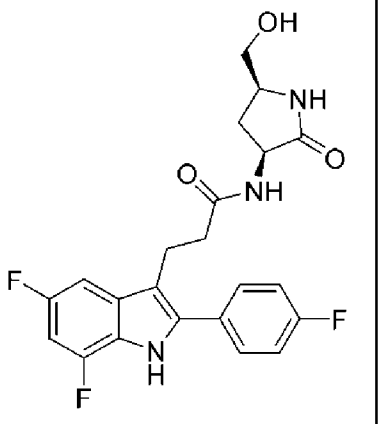
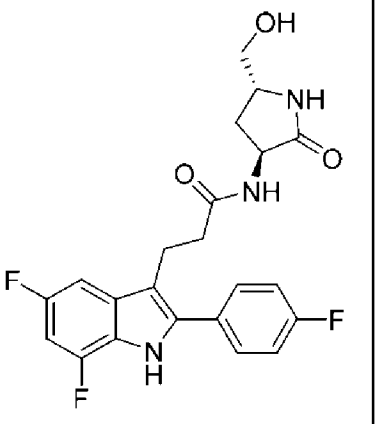
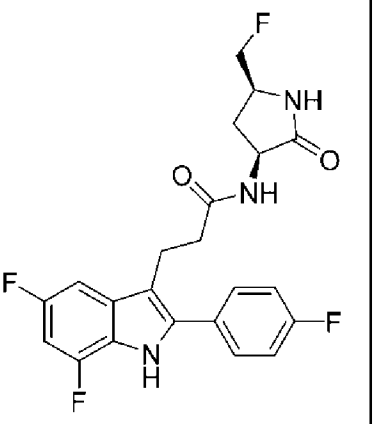
(iii) **Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基或二價硫基甲基：

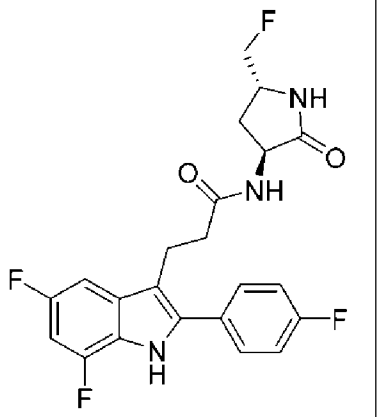
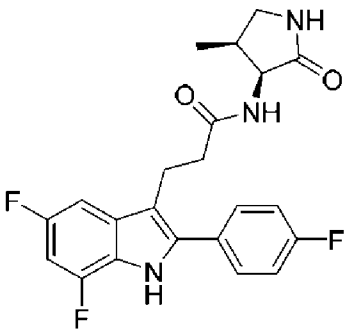
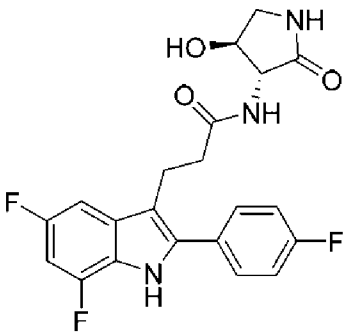
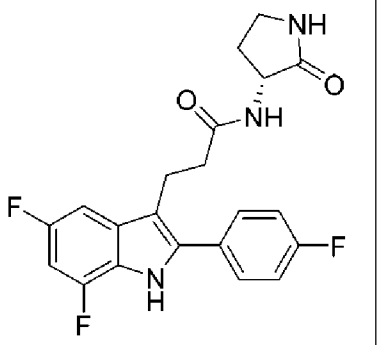
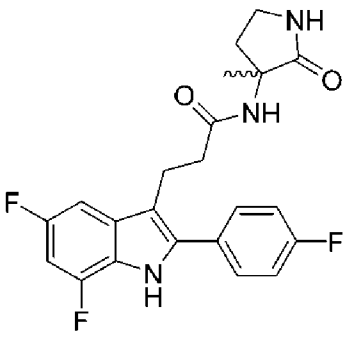
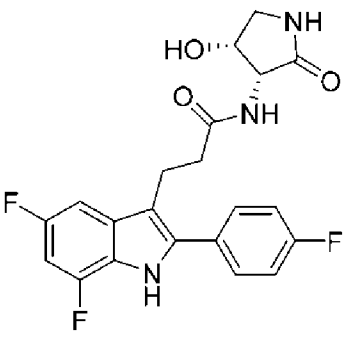
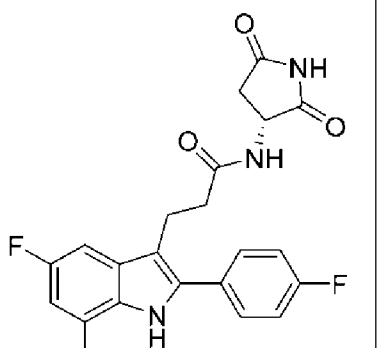
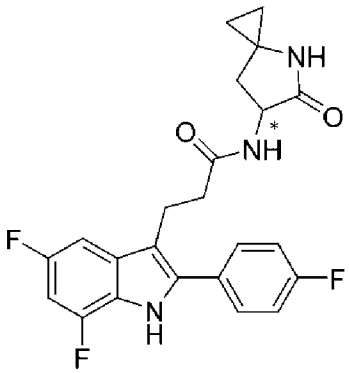
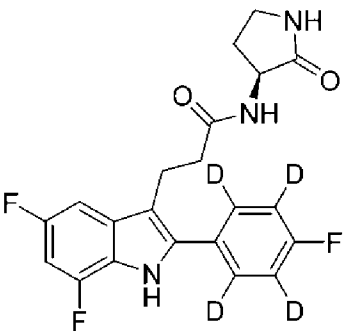
氟，

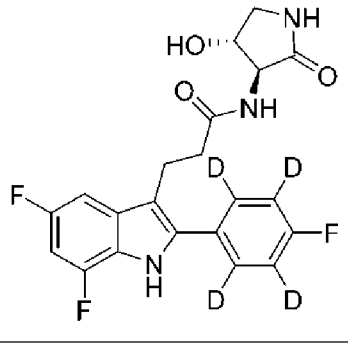
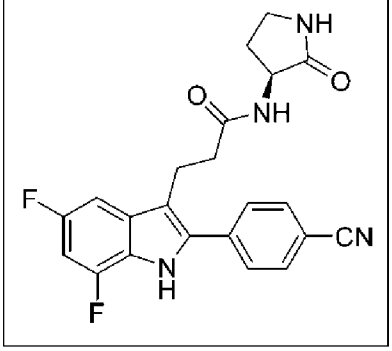
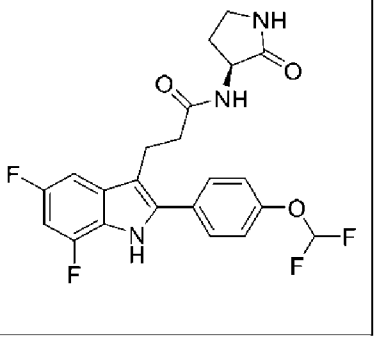
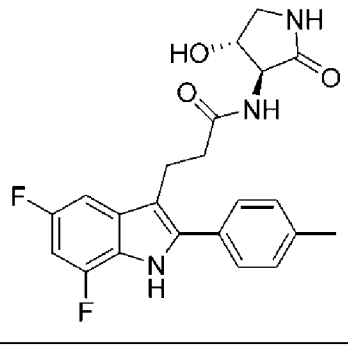
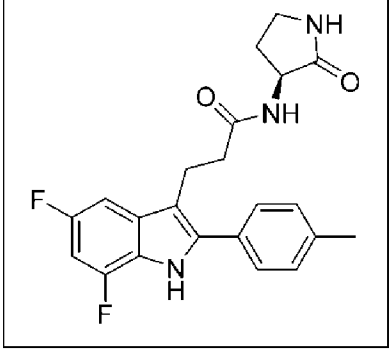
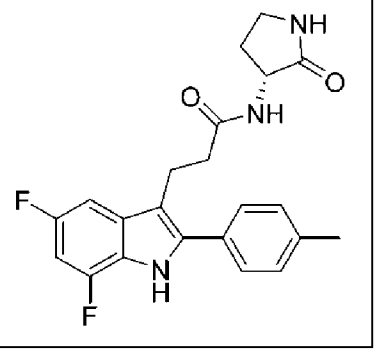
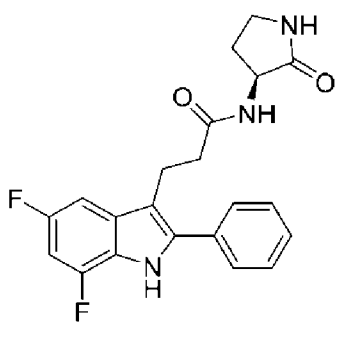
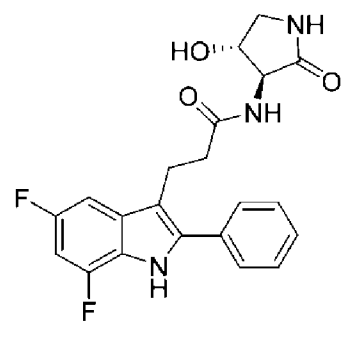
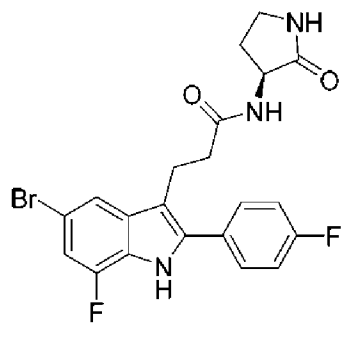
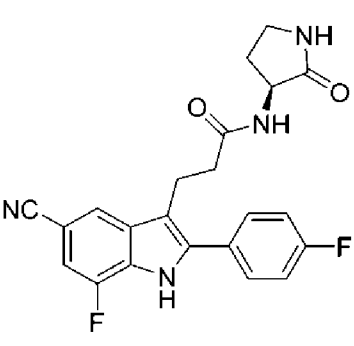
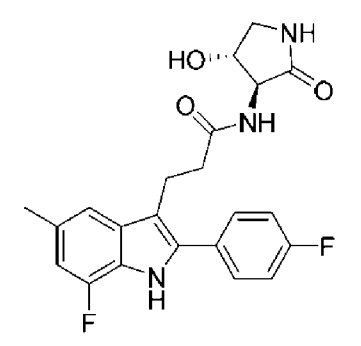
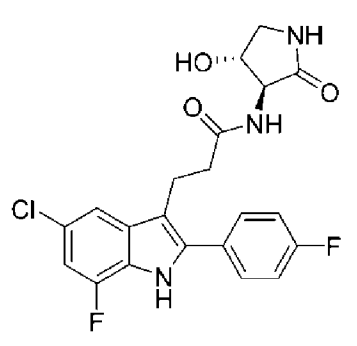
甲基，及

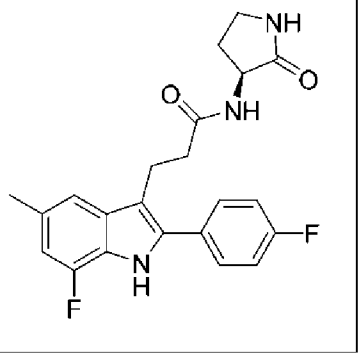
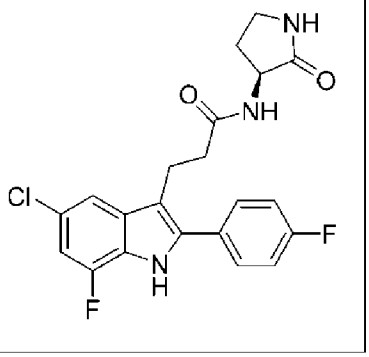
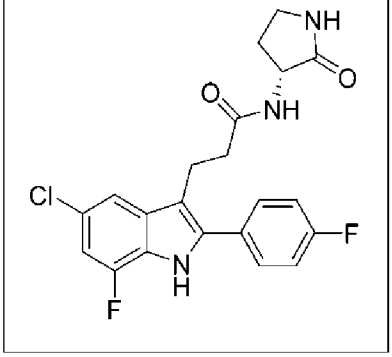
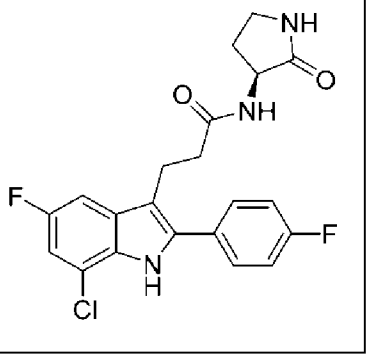
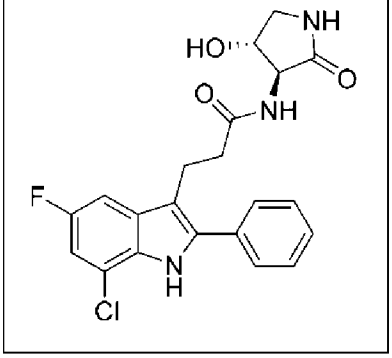
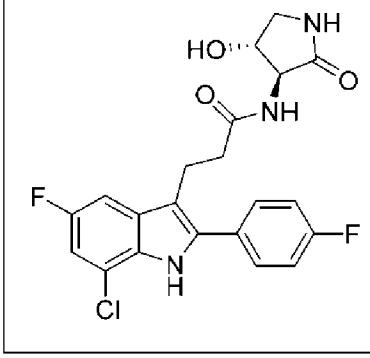
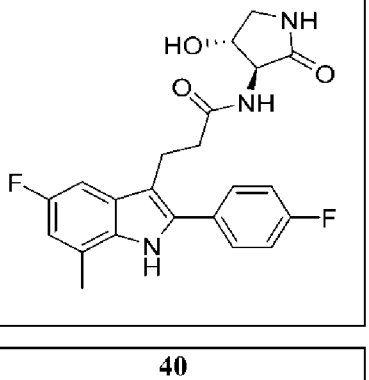
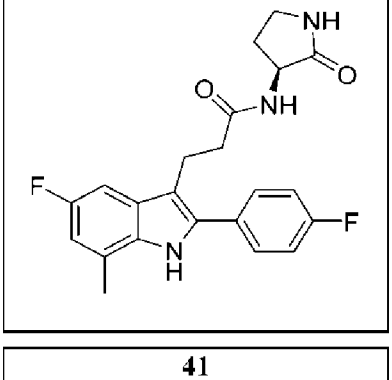
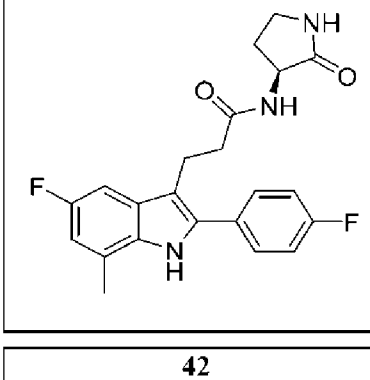
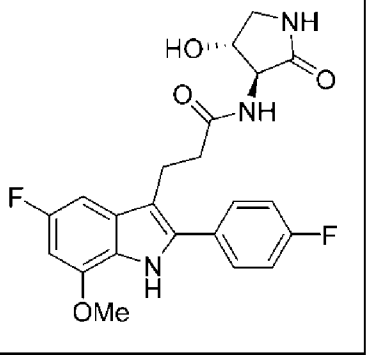
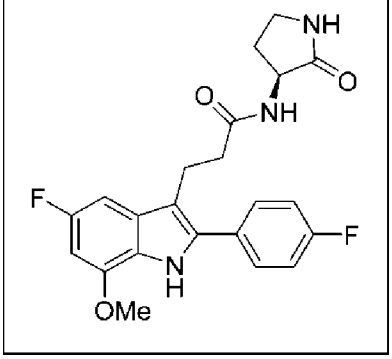
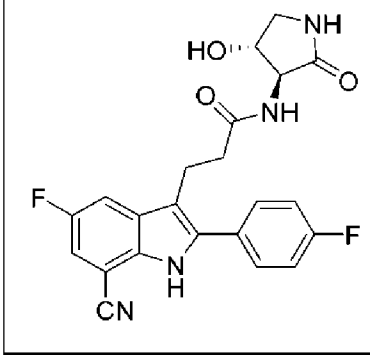
羥基。

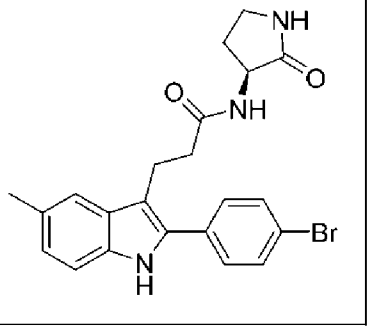
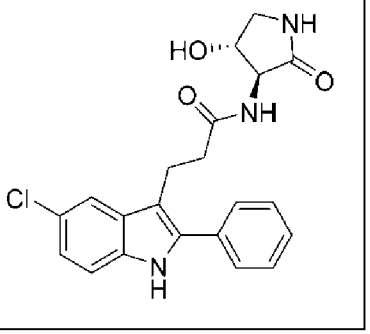
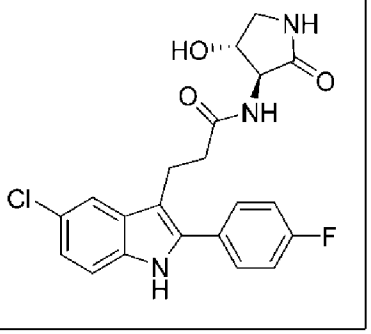
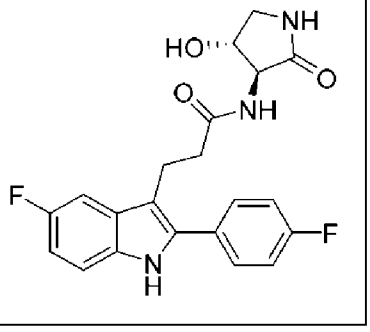
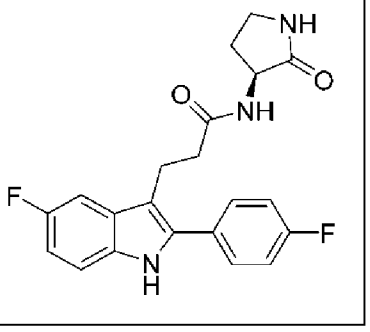
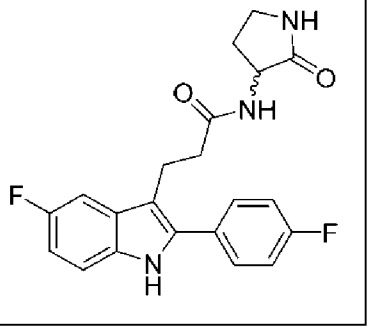
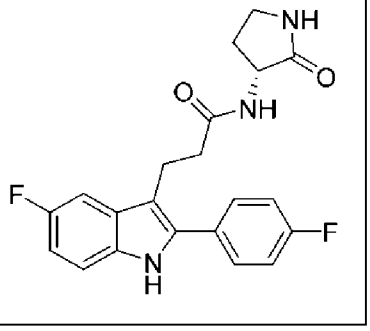
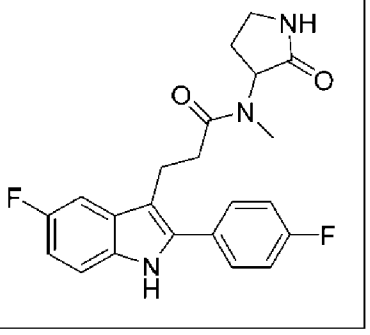
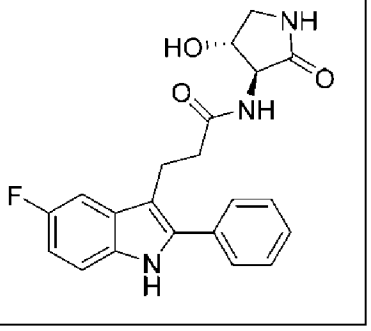
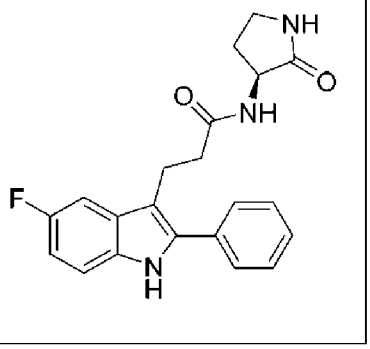
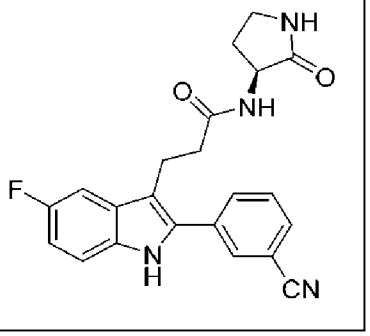
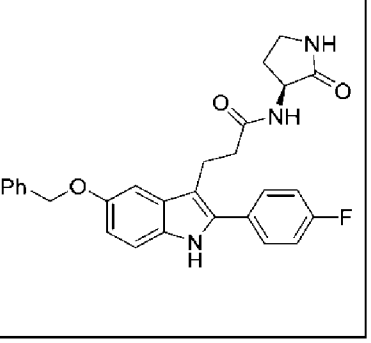
30. 至少一種實體，其係選自以下：

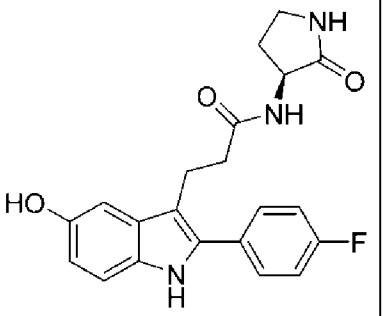
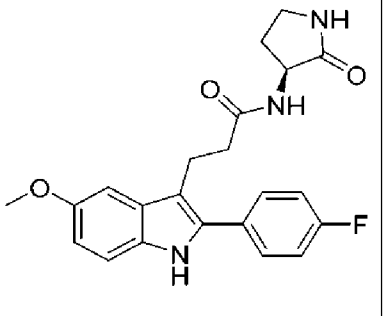
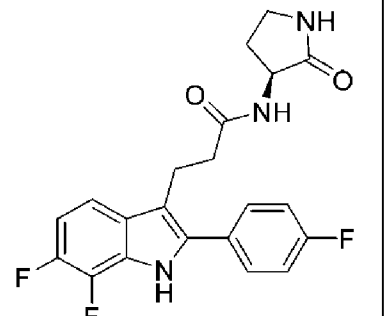
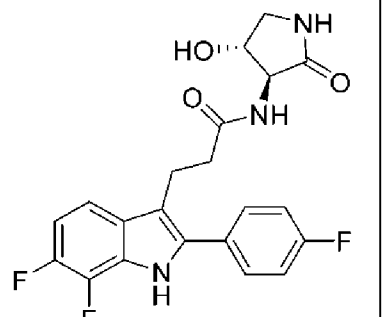
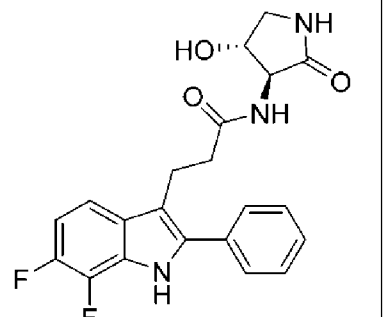
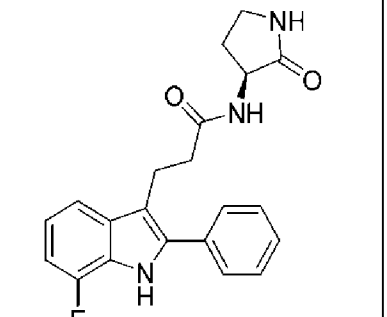
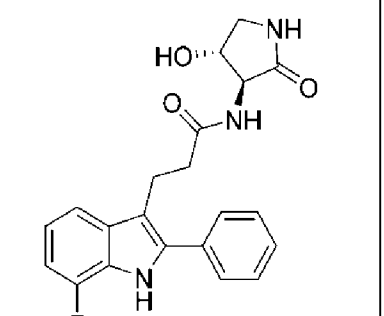
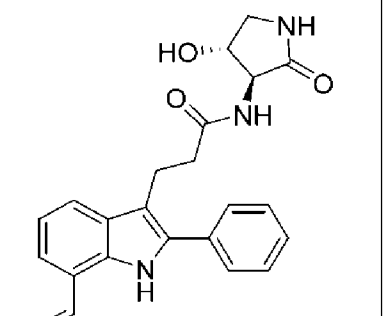
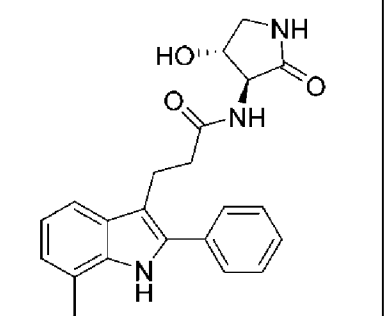
1	2	3
		
4	**5**	**6**
		
7	**8**	**9**
		

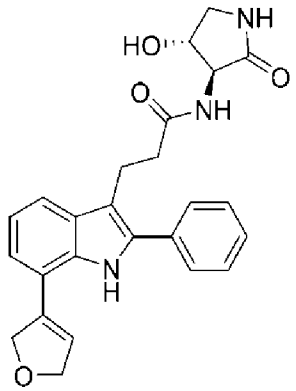
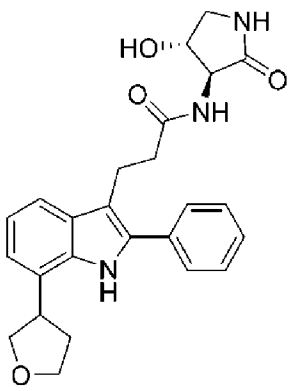
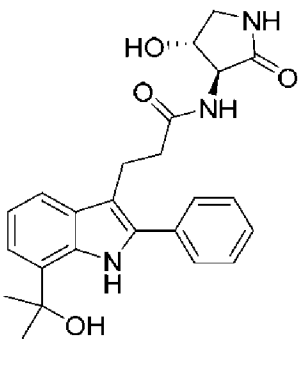
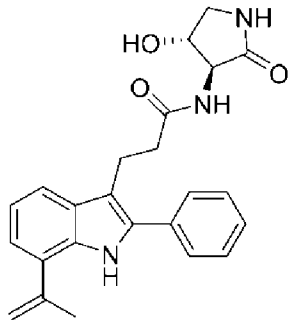
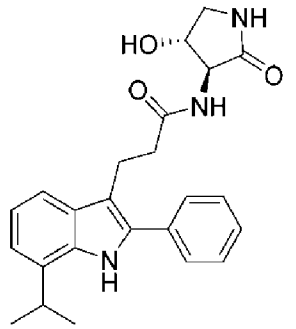
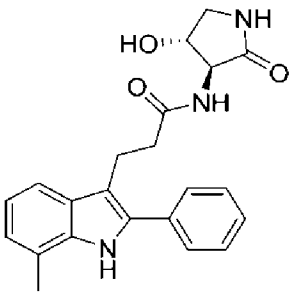
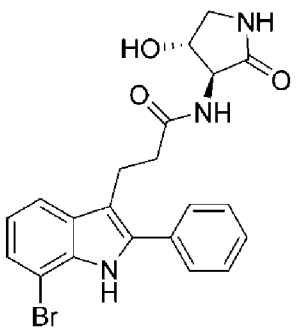
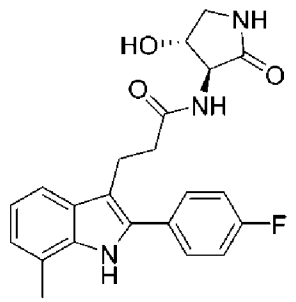
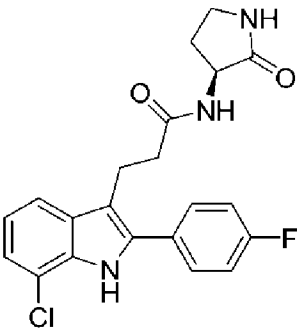
10	11	12
		
13	**14**	**15**
		
16	**17**	**18**
		

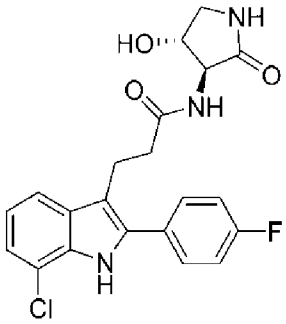
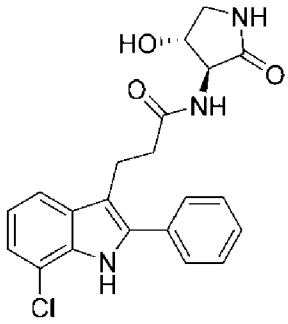
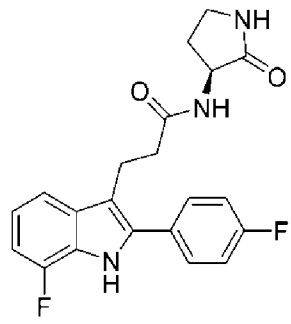
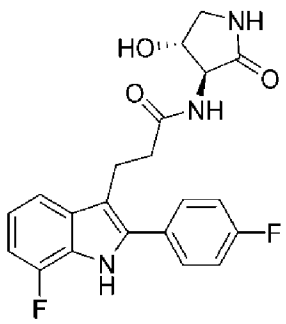
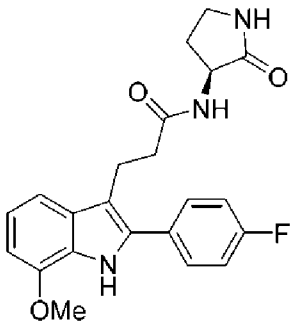
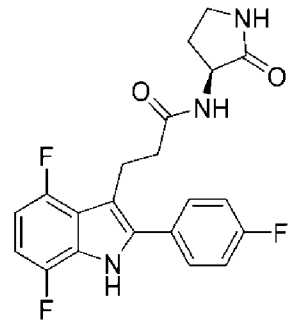
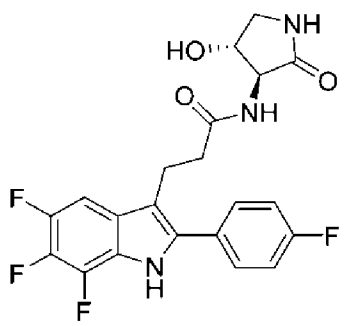
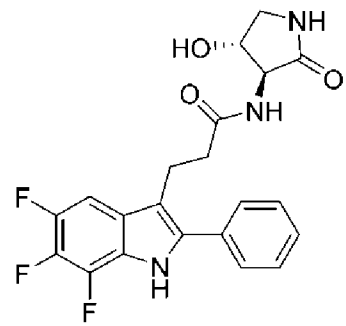
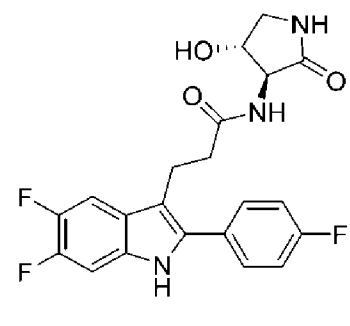
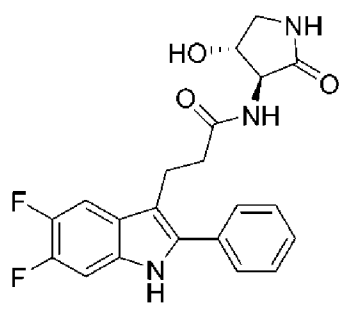
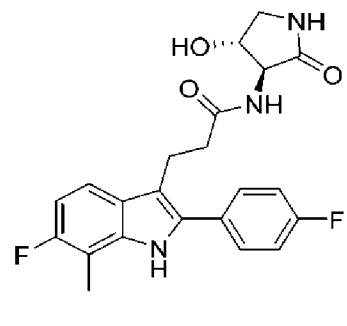
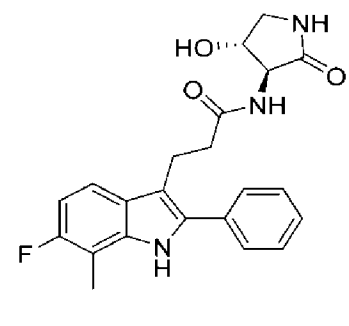
19	20	21
		
22	**23**	**24**
		
25	**26**	**27**
		
28	**29**	**30**
		

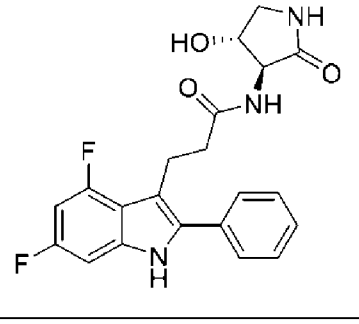
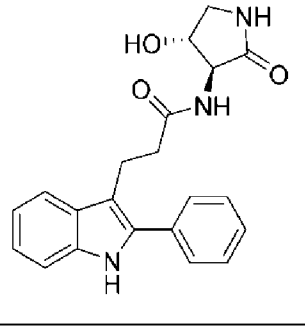
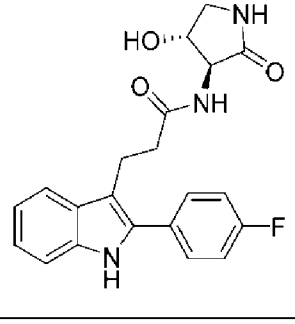
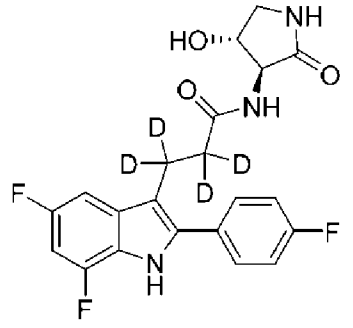
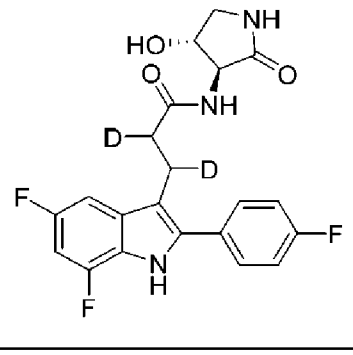
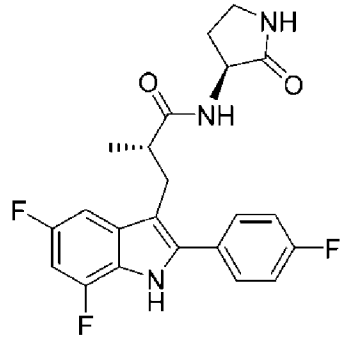
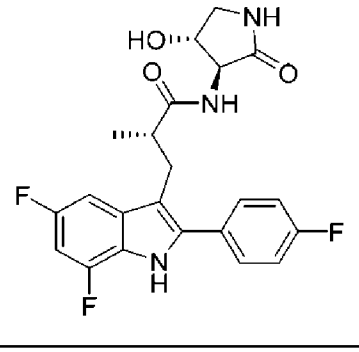
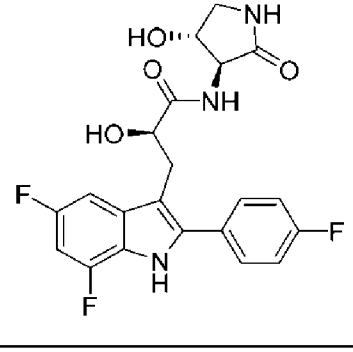
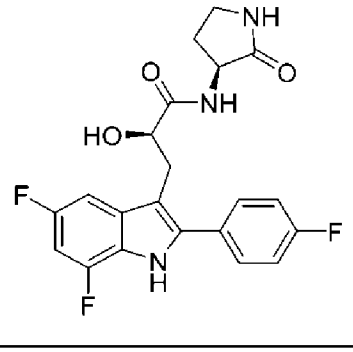
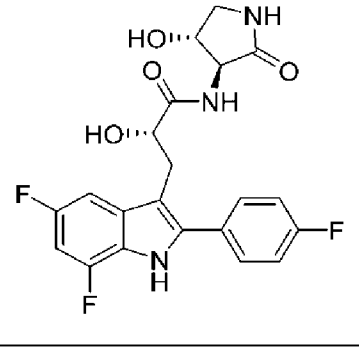
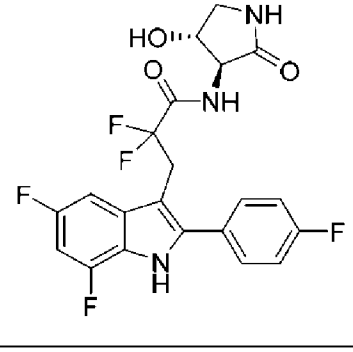
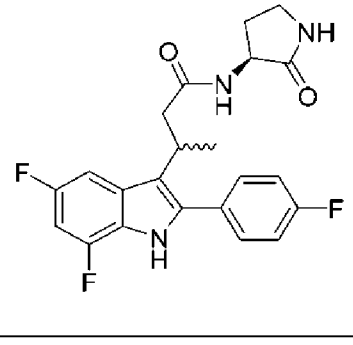
31	32	33
		
34	**35**	**36**
		
37	**38**	**39**
		
40	**41**	**42**
		

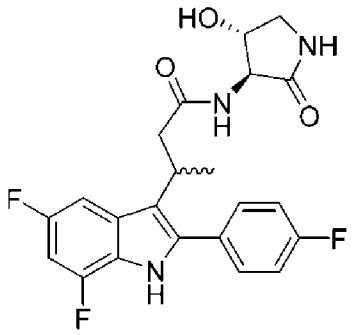
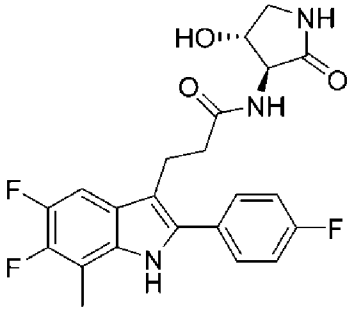
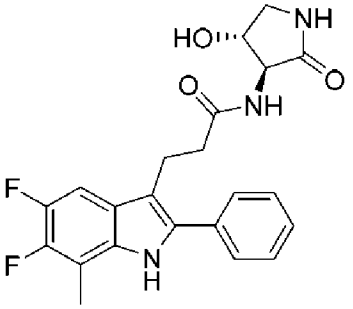
43	44	45
		
46	**47**	**48**
		
49	**50**	**51**
		
52	**53**	**54**
		

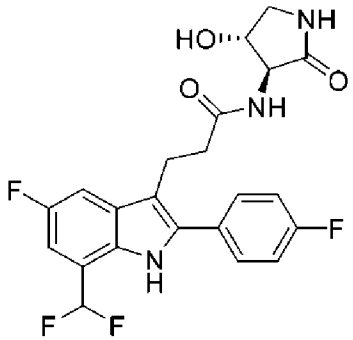
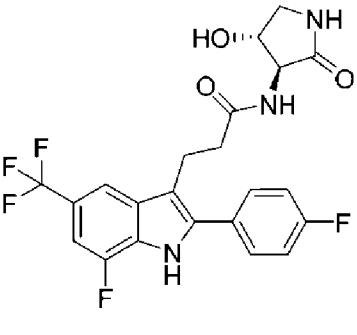
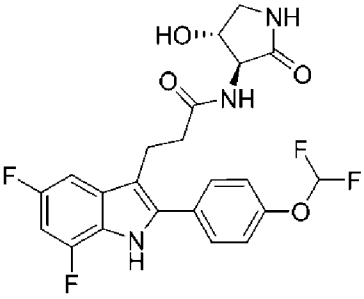
55	56	57
		
58	**59**	**60**
		
61	**62**	**63**
		

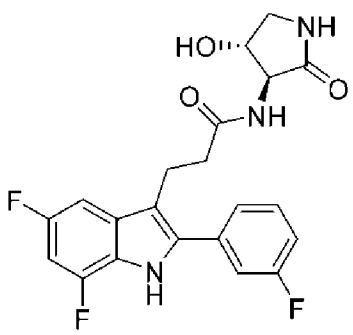
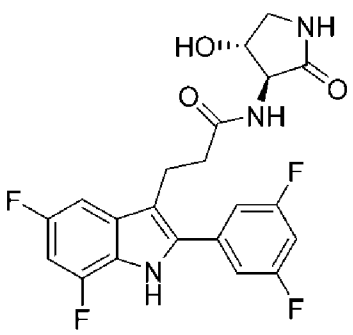
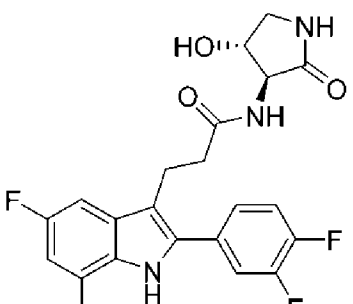
64	65	66
		
67	**68**	**69**
		
70	**71**	**72**
		

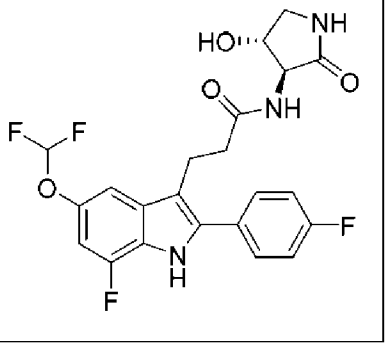
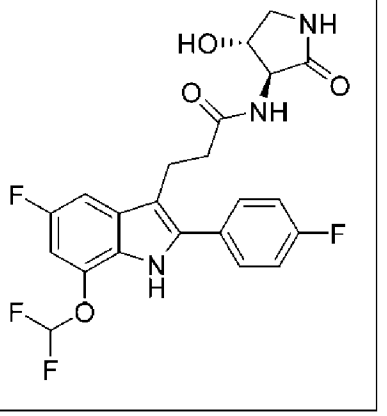
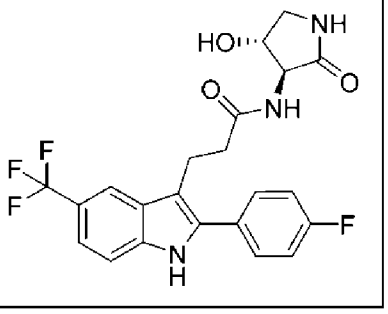
73	74	75
		
76	**77**	**78**
		
79	**80**	**81**
		
82	**83**	**84**
		

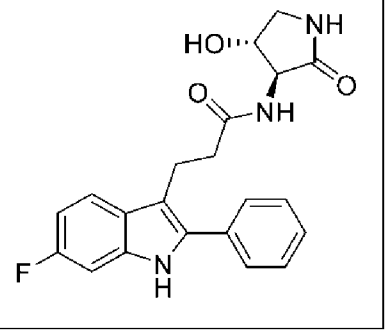
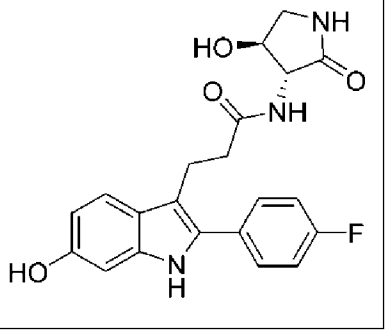
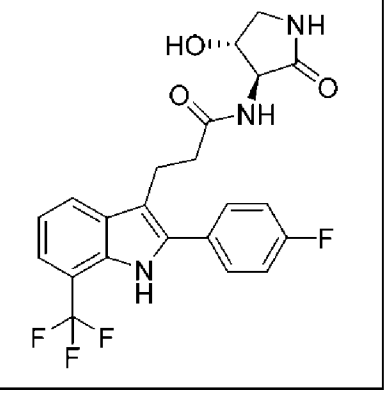
85	86	87
		
88	**89**	**90**
		
91	**92**	**93**
		
94	**95**	**96**
		

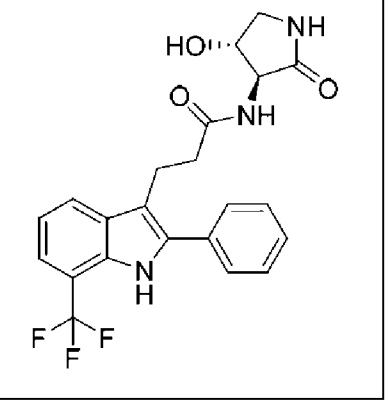
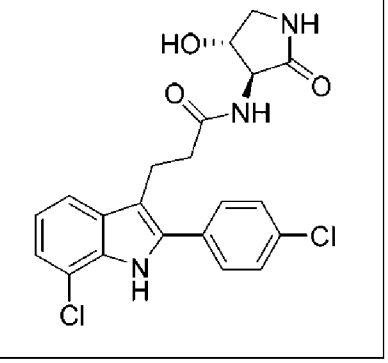
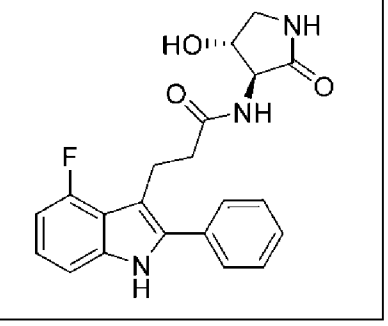
97	98	99
		

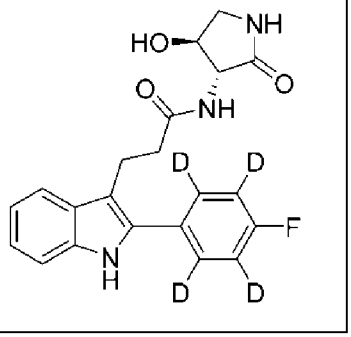
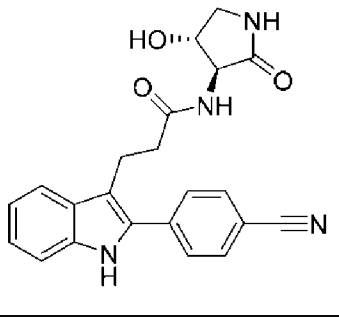
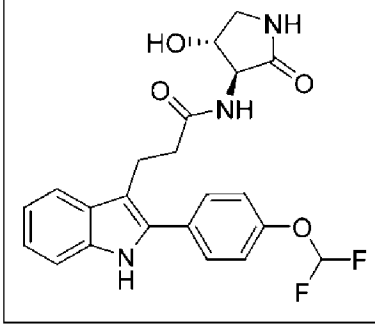
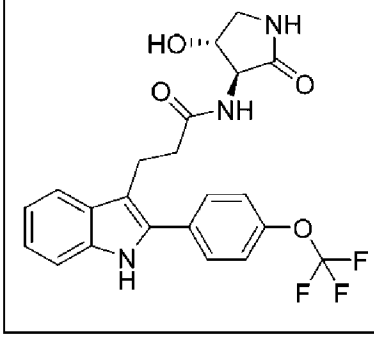
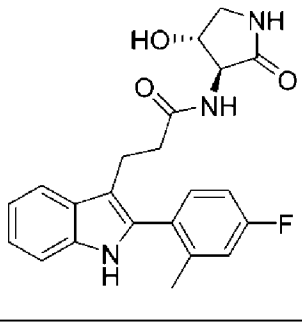
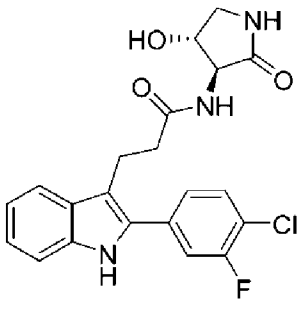
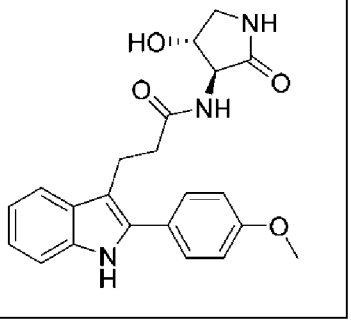
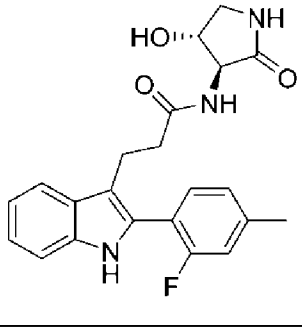
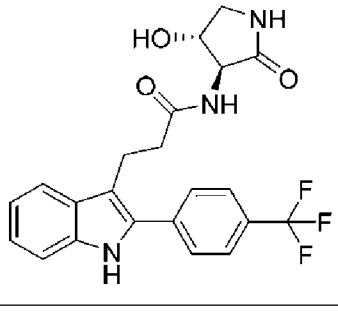
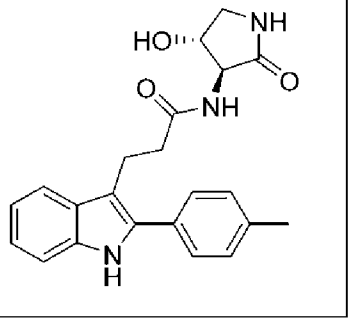
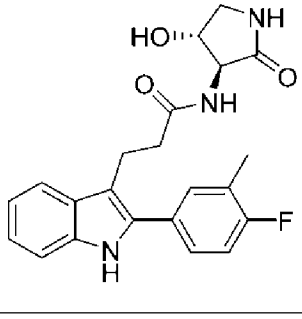
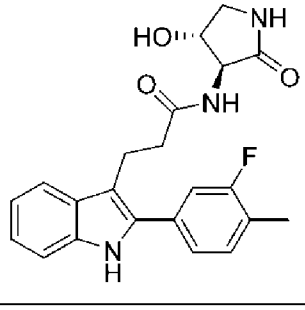
100	101	102
		

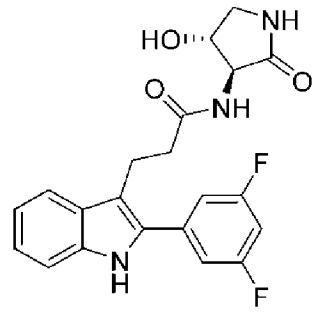
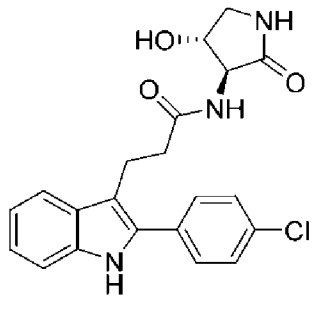
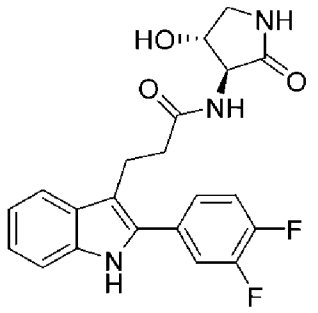
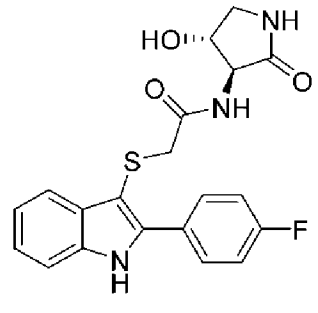
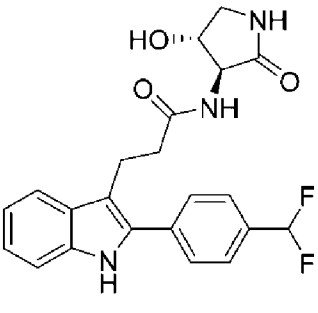
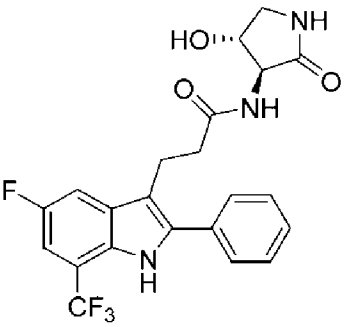
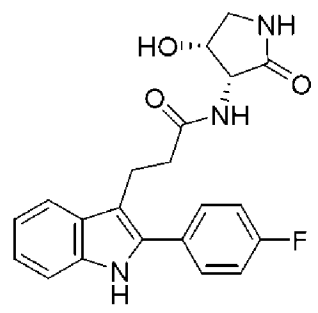
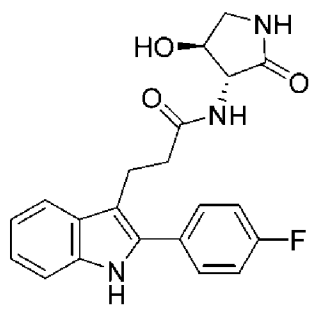
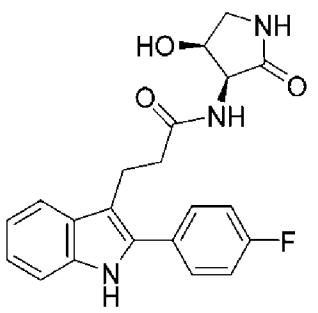
103	104	105
		

106	107	108
		

109	110	111
		

112	113	114
		

115	116	117
		
118	**119**	**120**
		
121	**122**	**123**
		
124	**125**	**126**
		

127	128	129
		
130	**131**	**132**
		
133	**134**	**135**
		

其醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物。

31. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至30中任一項之至少一種實體及醫藥學上可接受之載劑。

32. 一種治療局部區段性腎小球硬化及/或非糖尿病性腎病之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例1至30中任一項之至少一種實體或如實施例31之醫藥組合物。

33. 如實施例32之方法，其中該局部區段性腎小球硬化及/或非糖

尿病性腎病與APOL1相關聯。

34. 如實施例33之方法，其中該APOL1與選自以下之至少一種*APOL1*遺傳變體相關聯：G1：S342G:I384M及G2：N388del:Y389del。

35. 如實施例33之方法，其中該APOL1與G1：S342G:I384M及G2：N388del:Y389del相關聯。

36. 一種抑制APOL1活性之方法，其包含使該APOL1與如實施例1至30中任一項之至少一種實體或如實施例31之醫藥組合物接觸。

37. 如實施例36之方法，其中該APOL1與選自以下之至少一種*APOL1*遺傳變體相關聯：G1：S342G:I384M及G2：N388del:Y389del。

38. 如實施例36之方法，其中該APOL1與G1：S342G:I384M相關聯。

39. 如實施例36之方法，其中該APOL1與G1：S342G:I384M及G2：N388del:Y389del相關聯。

40. 一種如實施例1至30中任一項之至少一種實體之矽衍生物。

41. 一種醫藥組合物，其包含如請求項40之矽衍生物。

42. 一種治療局部區段性腎小球硬化及/或非糖尿病性腎病之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例40之矽衍生物或如實施例41之醫藥組合物。

43. 一種如實施例1至30中任一項之至少一種實體之硼衍生物。

44. 一種醫藥組合物，其包含如實施例43之硼衍生物。

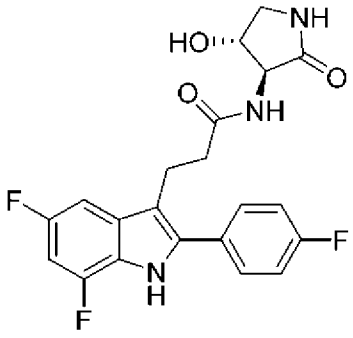
45. 一種治療局部區段性腎小球硬化及/或非糖尿病性腎病之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例43之硼衍生物或如實施例44之醫藥組合物。

46. 一種如實施例1至30中任一項之至少一種實體之磷衍生物。

47. 一種醫藥組合物，其包含如實施例46之磷衍生物。

48. 一種治療局部區段性腎小球硬化及/或非糖尿病性腎病之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例46之磷衍生物或如實施例47之醫藥組合物。

49. 一種化合物2之形式A：



(2)。

50. 如實施例49之形式A，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。

51. 如實施例49之形式A，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2。

52. 如實施例49之形式A，其特徵在於在以下三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2及26.3 ± 0.2。

53. 如實施例49之形式A，其特徵在於在以下五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2及

26.7 ± 0.2。

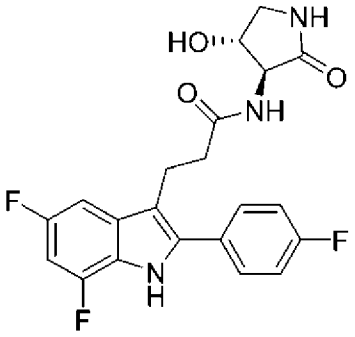
54. 如實施例49之形式A，其特徵在於實質上類似於圖1中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

55. 如實施例49之形式A，其特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.7 ± 0.2 ppm、154.4 ± 0.2 ppm、127.8 ± 0.2 ppm、125.2 ± 0.2 ppm、102.0 ± 0.2 ppm、59.3 ± 0.2 ppm、38.9 ± 0.2 ppm及24.4 ± 0.2 ppm。

56. 如實施例49之形式A，其特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-116.0 ± 0.2 ppm、-119.7 ± 0.2 ppm及-138.1 ± 0.2 ppm。

57. 一種化合物2之形式A，其藉由包含使化合物2與2-丙醇/水之3:1混合物反應之方法來製備。

58. 一種化合物2之水合物形式A：



(2)。

59. 如實施例48之水合物形式A，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：12.2 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2及25.5 ± 0.2。

60. 如實施例58之水合物形式A，其特徵在於在選自以下之至少三

個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：12.2 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2及25.5 ± 0.2。

61. 如實施例58之水合物形式A，其特徵在於在以下三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：19.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2及25.5 ± 0.2。

62. 如實施例58之水合物形式A，其特徵在於在以下五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：12.2 ± 0.2、19.6 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2及25.5 ± 0.2。

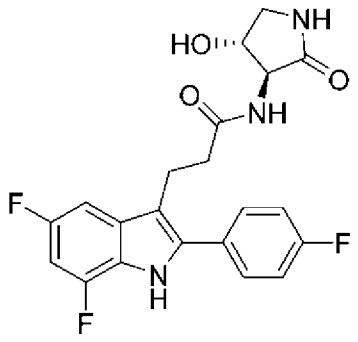
63. 如實施例58之水合物形式A，其特徵在於實質上類似於圖7中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

64. 如實施例58之水合物形式A，其特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm。

65. 如實施例58之水合物形式A，其特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-113.8 ± 0.2 ppm、-125.8 ± 0.2 ppm及-132.8 ± 0.2 ppm。

66. 一種化合物2之水合物形式A，其藉由包含使化合物2與水反應之方法來製備。

67. 一種化合物2之水合物形式B：



(2)。

68. 如實施例67之水合物形式B，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。

69. 如實施例67之水合物形式B，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2。

70. 如實施例67之水合物形式B，其特徵在於在以下三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.0 ± 0.2、20.8 ± 0.2及21.1 ± 0.2。

71. 如實施例67之水合物形式B，其特徵在於在以下五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、20.8 ± 0.2及21.1 ± 0.2。

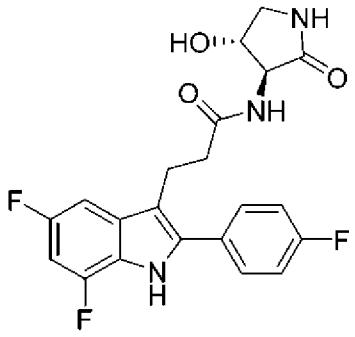
72. 如實施例67之水合物形式B，其特徵在於實質上類似於圖12中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

73. 如實施例67之水合物形式B，其特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-117.0 ± 0.2 ppm、-119.1 ± 0.2 ppm及-137.7 ± 0.2 ppm。

74. 一種化合物2之水合物形式B，其藉由包含使化合物2與水反應

之方法來製備。

75. 一種化合物2之水合物形式C：



(2)。

76. 如實施例75之水合物形式C，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。

77. 如實施例75之水合物形式C，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。

78. 如實施例75之水合物形式C，其特徵在於在以下三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2及24.9 ± 0.2。

79. 如實施例75之水合物形式C，其特徵在於在以下五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2。

80. 如實施例75之水合物形式C，其特徵在於實質上類似於圖14中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

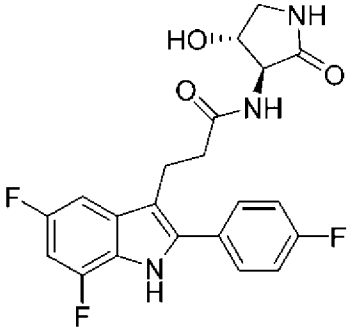
81. 如實施例75之水合物形式C，其特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.2 ± 0.2 ppm、127.2 ± 0.2

ppm、116.9 ± 0.2 ppm、71.6 ± 0.2 ppm、57.6 ± 0.2 ppm、49.6 ± 0.2 ppm、35.5 ± 0.2 ppm及20.0 ± 0.2 ppm。

82. 如實施例75之水合物形式C，其特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-109.9 ± 0.2 ppm、-111.5 ± 0.2 ppm、-113.0 ± 0.2、-120.9 ± 0.2、-121.8 ± 0.2及-123.4 ± 0.2 ppm。

83. 一種化合物2之水合物形式C，其藉由包含使化合物2與甲醇及水反應之方法來製備。

84. 一種化合物2之水合物形式D：



(2)。

85. 如實施例84之水合物形式D，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。

86. 如實施例84之水合物形式D，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、16.5 ± 0.2及19.0 ± 0.2。

87. 如實施例84之水合物形式D，其特徵在於在以下三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2及8.2 ± 0.2。

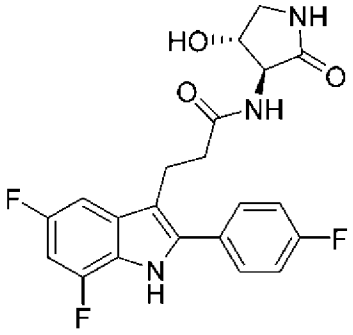
88. 如實施例84之水合物形式D，其特徵在於在以下五個2θ值處具

有信號的X射線粉末繞射圖：4.1 ± 0.2、5.0 ± 0.2、7.7± 0.2、8.2 ± 0.2及15.2 ± 0.2。

89. 如實施例84之水合物形式D，其特徵在於實質上類似於圖19中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

90. 一種化合物2之水合物形式D，其藉由包含在50℃下將化合物2懸浮於乙醇中2-5天之方法來製備。

91. 一種化合物2之水合物形式E：



(2)。

92. 如實施例91之水合物形式E，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、14.3 ± 0.2及18.9 ± 0.2。

93. 如實施例91之水合物形式E，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。

94. 如實施例91之水合物形式E，其特徵在於在選自以下之三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。

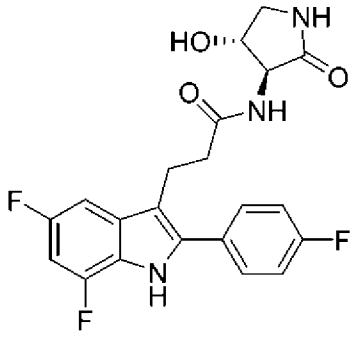
95. 如實施例91之水合物形式E，其特徵在於在選自以下之五個2θ

值處具有信號的X射線粉末繞射圖：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、11.8 ± 0.2、12.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2及22.1 ± 0.2。

96. 如實施例91之水合物形式E，其特徵在於實質上類似於圖22中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

97. 一種化合物2之水合物形式E，其藉由包含使化合物2於甲醇中之溶液汽化之方法來製備。

98. 一種化合物2之水合物形式F：



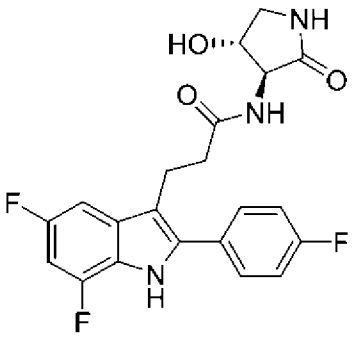
(2)。

99. 如實施例98之水合物形式F，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2及11.4 ± 0.2。

100. 如實施例98之水合物形式F，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2及11.4 ± 0.2。

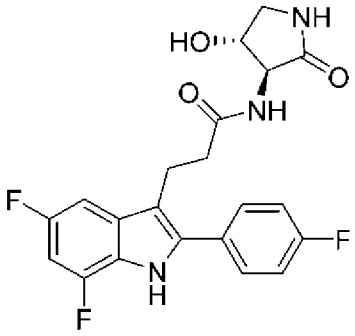
101. 一種化合物2之水合物形式F，其藉由包含自乙腈中沈澱出化合物2之方法來製備。

102. 一種化合物2之MTBE溶劑合物：



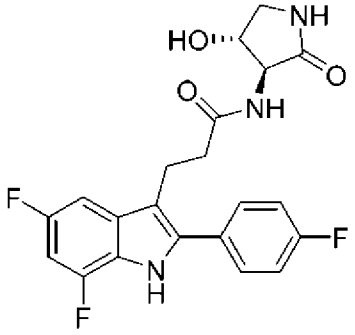
(2)。

103. 一種化合物2之DMF溶劑合物：



(2)。

104. 一種化合物2之非晶形式：

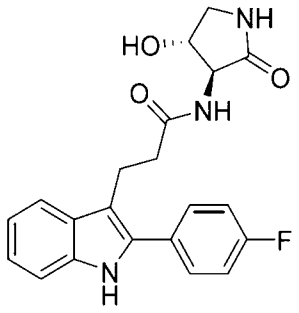


(2)。

105. 如實施例104之非晶形式，其特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：174.7 ± 0.2 ppm、161.3 ± 0.2 ppm、130.2 ± 0.2 ppm、120.9 ± 0.2 ppm、74.7 ± 0.2 ppm及20.5 ± 0.2 ppm。

106. 如實施例104之非晶形式，其特徵在於在選自以下之至少一個ppm值處具有信號的^{19}F NMR光譜：-122.4 ± 0.2 ppm及-131.1 ± 0.2 ppm。

107. 一種化合物87之形式A：



(87)。

108. 如實施例107之化合物87之形式A，其特徵在於實質上類似於圖38中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

109. 如實施例107之化合物87之形式A，其特徵在於在選自以下之至少六個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。

110. 如實施例107之化合物87之形式A，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2。

111. 如實施例107之化合物87之形式A，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、17.5 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.1 ± 0.2及23.1 ± 0.2。

112. 如實施例107之化合物87之形式A，其特徵在於在以下五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、17.5 ± 0.2、21.0 ± 0.2及21.2 ± 0.2。

113. 如實施例107之化合物87之形式A，其特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：128.3 ± 0.2 ppm、122.0 ±

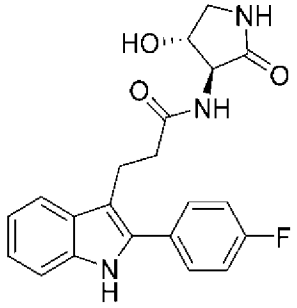
0.2 ppm、58.4 ± 0.2 ppm及38.4 ± 0.2 ppm。

114. 如實施例107之化合物87之形式A，其特徵在於在-110.9 ± 0.2 ppm處具有信號的^{19}F NMR光譜。

115. 一種化合物87之形式A，其藉由包含使化合物87與2-丙醇/水之混合物反應之方法來製備。

116. 一種組合物，其包含如實施例107之化合物87之形式A。

117. 一種化合物87之水合物形式：



(87)。

118. 如實施例117之化合物87之水合物形式，其特徵在於實質上類似於圖43中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

119. 如實施例117之化合物87之水合物形式，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。

120. 如實施例117之化合物87之水合物形式，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。

121. 如實施例117之化合物87之水合物形式，其特徵在於在選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.0 ±

0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。

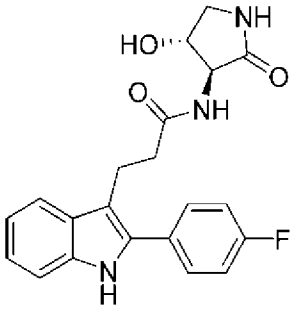
122. 如實施例117之化合物87之水合物形式，其特徵在於在以下五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：9.3 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8 ± 0.2。

123. 如實施例117之化合物87之水合物形式，其特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：133.5 ± 0.2 ppm、119.8 ± 0.2 ppm、74.2 ± 0.2 ppm、56.4 ± 0.2 ppm及18.7 ± 0.2 ppm。

124. 如實施例117之化合物87之水合物形式，其特徵在於在-113.6 ± 0.2 ppm之值處具有信號的^{19}F NMR光譜。

125. 一種組合物，其包含如實施例117之水合物形式。

126. 一種化合物87之IPAc溶劑合物形式：



(87)。

127. 如實施例126之化合物87之IPAc溶劑合物形式，其特徵在於實質上類似於圖49中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

128. 如實施例126之化合物87之IPAc溶劑合物形式，其特徵在於在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、16.0 ± 0.2、18.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2及23.1 ± 0.2。

129. 如實施例126之化合物87之IPAc溶劑合物形式，其特徵在於在

選自以下之至少三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、16.0 ± 0.2、18.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2及23.1 ± 0.2。

130. 如實施例126之化合物87之IPAc溶劑合物形式，其特徵在於在以下三個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、11.5 ± 0.2及18.8 ± 0.2。

131. 如實施例126之化合物87之IPAc溶劑合物形式，其特徵在於在以下五個2θ值處具有信號的X射線粉末繞射圖：5.0 ± 0.2、11.5 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.1 ± 0.2及18.8 ± 0.2。

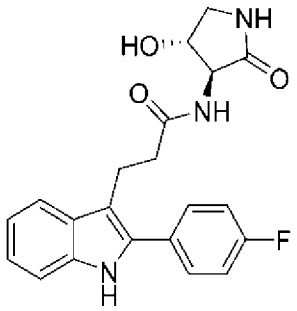
132. 如實施例126之化合物87之IPAc溶劑合物形式，其特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{13}C NMR光譜：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm。

133. 如實施例126之化合物87之IPAc溶劑合物形式，其特徵在於在選自以下之至少三個ppm值處具有信號的^{19}F NMR譜：-107.1 ± 0.2 ppm、-107.4 ± 0.2 ppm、-108.0 ± 0.2 ppm、-114.5± 0.2 ppm、-115.0 ± 0.2 ppm、-116.2 ± 0.2 ppm。

134. 一種化合物87之IPAc溶劑合物，其藉由包含使化合物87與IPAc反應之方法來製備。

135. 一種組合物，其包含如實施例126之化合物87之IPAc溶劑合物形式。

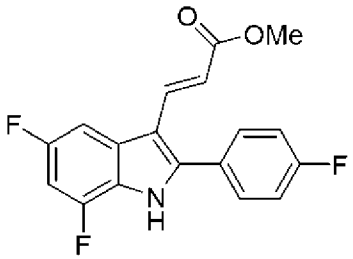
136. 一種化合物87之非晶形式：



(87)。

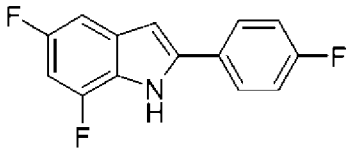
137. 如實施例136之化合物87之非晶形式，其特徵在於實質上類似於圖56中之彼X射線粉末繞射圖的X射線粉末繞射圖。

138. 一種製備式C51化合物



C51

其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含使式C50化合物



C50

與3,3-二甲氧基丙酸甲酯及至少一種酸反應。

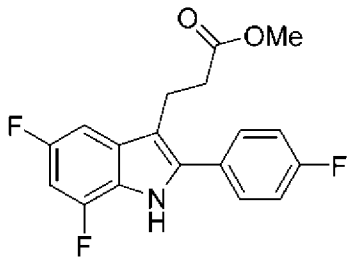
139. 如實施例138之方法，其中該至少一種酸係選自有機酸及無機酸。

140. 如實施例138之方法，其中該有機酸為三氟乙酸或磺酸。

141. 如實施例138之方法，其中該磺酸為甲烷磺酸、對甲苯磺酸及苯磺酸。

142. 如實施例138之方法，其中該無機酸為H_3PO_4、HCl或H_2SO_4。

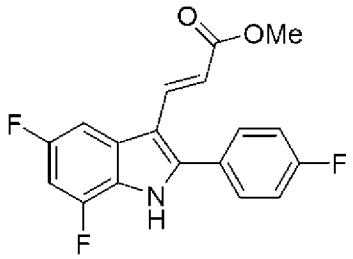
143. 一種製備式C52化合物



C52

其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含：

使式51化合物

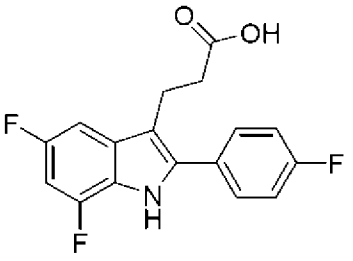


C51

與至少一種催化還原劑反應。

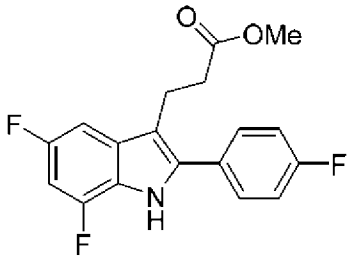
144. 如實施例143之方法，其中該至少一種催化還原劑係選自異質催化還原劑及均質催化還原劑。

145. 一種製備式S12化合物



S12

其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含使式C52化合物



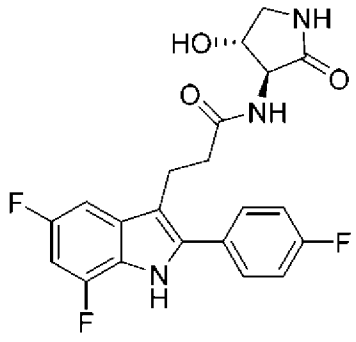
C52

與至少一種鹼或至少一種酸反應。

146. 如實施例145之方法，其中使該式S12化合物與至少一種金屬氫氧化物反應。

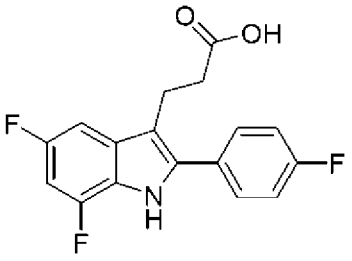
147. 如實施例146之方法，其中該至少一種金屬氫氧化物為NaOH、KOH、CsOH、LiOH或RbOH。

148. 一種製備化合物2



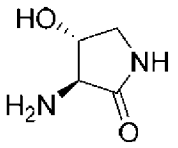
(2)

其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含將溶液加熱，該溶液包含式S12化合物



S12

與至少一種式S2化合物

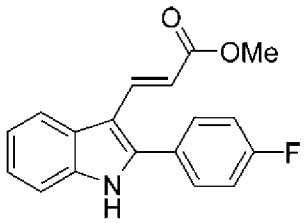


S2

及至少一種肽鍵形成試劑。

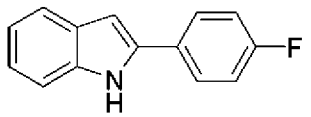
149. 如實施例148之方法，其中該至少一種肽鍵形成試劑係選自：2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(CDMT)、羰基二咪唑(CDI)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDC)、羥基苯并三唑(HOBt)、丙基膦酸酐(T3P)、亞硫醯氯、$SOCl_2$、乙二醯氯、氯甲酸異丁酯(IBCF)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HBTU)及特戊醯氯。

150. 一種製備式C99化合物



C99

其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含使式C98化合物



C98

與3,3-二甲氧基丙酸甲酯及至少一種酸反應。

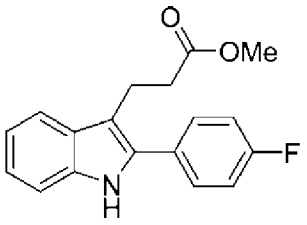
151. 如實施例150之方法，其中該至少一種酸係選自三氟乙酸、磺酸及無機酸。

152. 如實施例150之方法，其中該磺酸係選自甲烷磺酸、樟腦磺

酸、對甲苯磺酸及苯磺酸。

153. 如實施例150之方法，其中該無機酸係選自H_3PO_4、HCl及H_2SO_4。

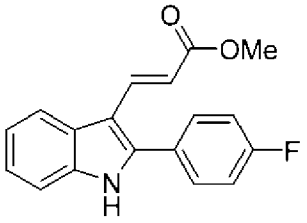
154. 一種製備式C100化合物



C100

其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含：

使式C99化合物

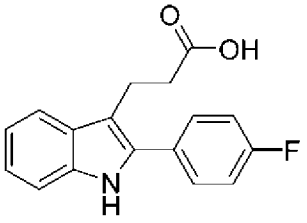


C99

與至少一種催化還原劑反應。

155. 如實施例154之方法，其中該催化還原劑係選自異質催化還原劑及均質催化還原劑。

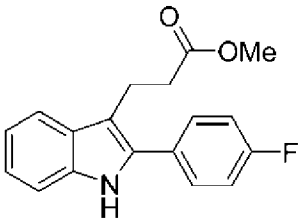
156. 一種製備式C101化合物



C101

其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含使式C100化合

物



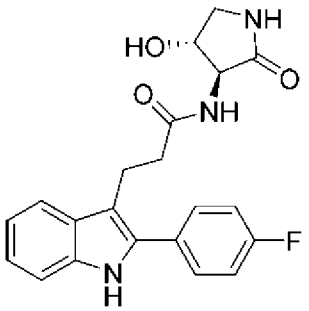
C100

與至少一種鹼或至少一種酸反應。

157. 如實施例156之方法，其中使該式C101化合物與金屬氫氧化物反應。

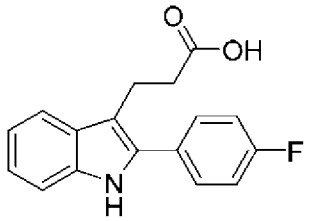
158. 如實施例157之方法，其中該金屬氫氧化物係選自NaOH、KOH、CsOH、及LiOH及RbOH。

159. 一種製備化合物87



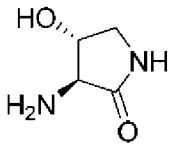
87

其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含加熱溶液，該溶液包含式C101化合物



C101

與至少一種式S2化合物

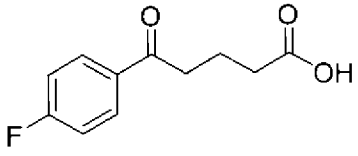


S2

及至少一種肽鍵形成試劑。

160. 如實施例159之方法，其中該至少一種肽鍵形成試劑係選自：2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(CDMT)、羰基二咪唑(CDI)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDC)、羥基苯并三唑(HOBt)、丙基膦酸酐(T3P)、亞硫醯氯、$SOCl_2$、乙二醯氯、氯甲酸異丁酯(IBCF)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HBTU)及特戊醯氯。

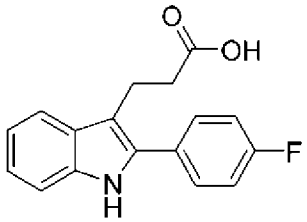
161. 一種製備式C104化合物



C104

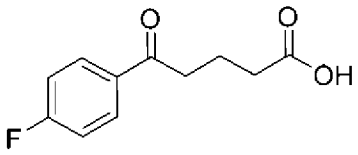
其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含使氟苯與戊二酸酐及至少一種酸反應。

162. 一種製備式C101化合物



C101

其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，其包含使式C104化合物



C104

與苯肼及至少一種酸反應。

163. 如實施例162之方法，其中該至少一種酸係選自無機酸、有機酸及路易斯(Lewis)酸。

164. 如實施例163之方法，其中該無機酸係選自H_3PO_4、HCl及H_2SO_4。

165. 如實施例163之方法，其中該有機酸為磺酸。

166. 如實施例165之方法，其中該磺酸係選自甲烷磺酸、樟腦磺酸、對甲苯磺酸及苯磺酸。

167. 如實施例163之方法，其中該路易斯酸係選自$ZnCl_2$及$ZnBr_2$。

實例

【0269】 為了可更全面地理解本文所描述之揭示內容，闡述以下實例。應理解，此等實例僅出於說明性目的且不應解釋為以任何方式限制本發明。

【0270】 本發明化合物可根據標準化學實踐或如本文所描述來製備。在以下合成方案中及在關於製備式**(I)**、**(II)**、**(IIIa)**、**(IIIb)**及**(IIIc)**之化合物、化合物1至135、彼等化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、前述中之任一者之溶劑合物及前述中之任一者之氘化衍生物的描述中，使用以下縮寫：

縮寫

AIBN = 偶氮二異丁腈

ARP = 分析備用培養盤

BBBPY = 4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基

CBzCl = 氯甲酸苯甲酯

CDMT = 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪

DIPEA = N,N-二異丙基乙胺或N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺

DMAP = 二甲胺基吡啶

DMA = 二甲基乙醯胺

DME = 二甲氧基乙烷

DMEM = 達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)

DMF = 二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲亞碸

DPPA = 二苯基磷醯基疊氮化物

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

FBS = 胎牛血清

FLU = 螢光值

HATU = [二甲胺基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基-銨(六氟化磷離子)

HDMC = 六氟磷酸*N*-[(5-氯-3-氧離子基-1*H*-苯并三唑-1-基)-4-嗎啉基亞甲基]-*N*-甲基甲銨

HEPES = 4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸

HBSS = 漢克氏(Hank's)平衡的鹽溶液

IPA = 異丙醇

LDA = 二異丙胺基鋰

LED = 發光二極體

MeOH = 甲醇

MTBE = 甲基第三丁基醚

NMM = N-甲基嗎啉

NMP = N-甲基吡咯啶

PBS = 磷酸鹽緩衝鹽水

$Pd(dppf)_2Cl_2$ = [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)

$PdCl_2(PPh_3)_2$ = 雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)

PP = 聚丙烯

PTSA = 單水合對甲苯磺酸

T3P = 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物

TEA = 三乙胺

Tet = 四環素

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

THP = 四氫哌喃

TMSS = 三(三甲基矽烷基)矽烷

實例1. 化合物之合成

【0271】 所有特定及一般化合物以及為了製備彼等化合物所揭示之中間物均被視為本文所揭示之本發明的一部分。

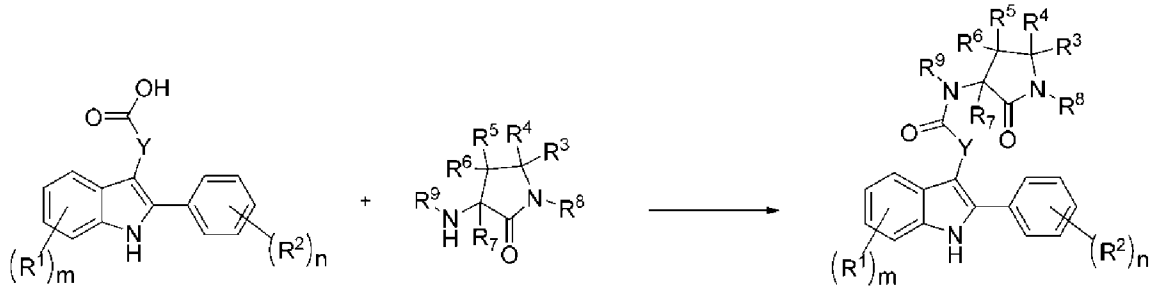
起始材料之合成

【0272】 描述用於合成化合物**1至135**中之中間物之合成途徑的製備。

通用方案

【0273】 在一些實施例中，用於製備式**I**化合物之方法包含在醯胺偶合劑(例如HATU、CDMT、HDMC或T3P)及適合的鹼(例如DIPEA或TEA)存在下，使式**1-1**化合物與式**1-2**之胺反應，如方案1中所描繪。可使用用於醯胺鍵形成之任何適合的條件。

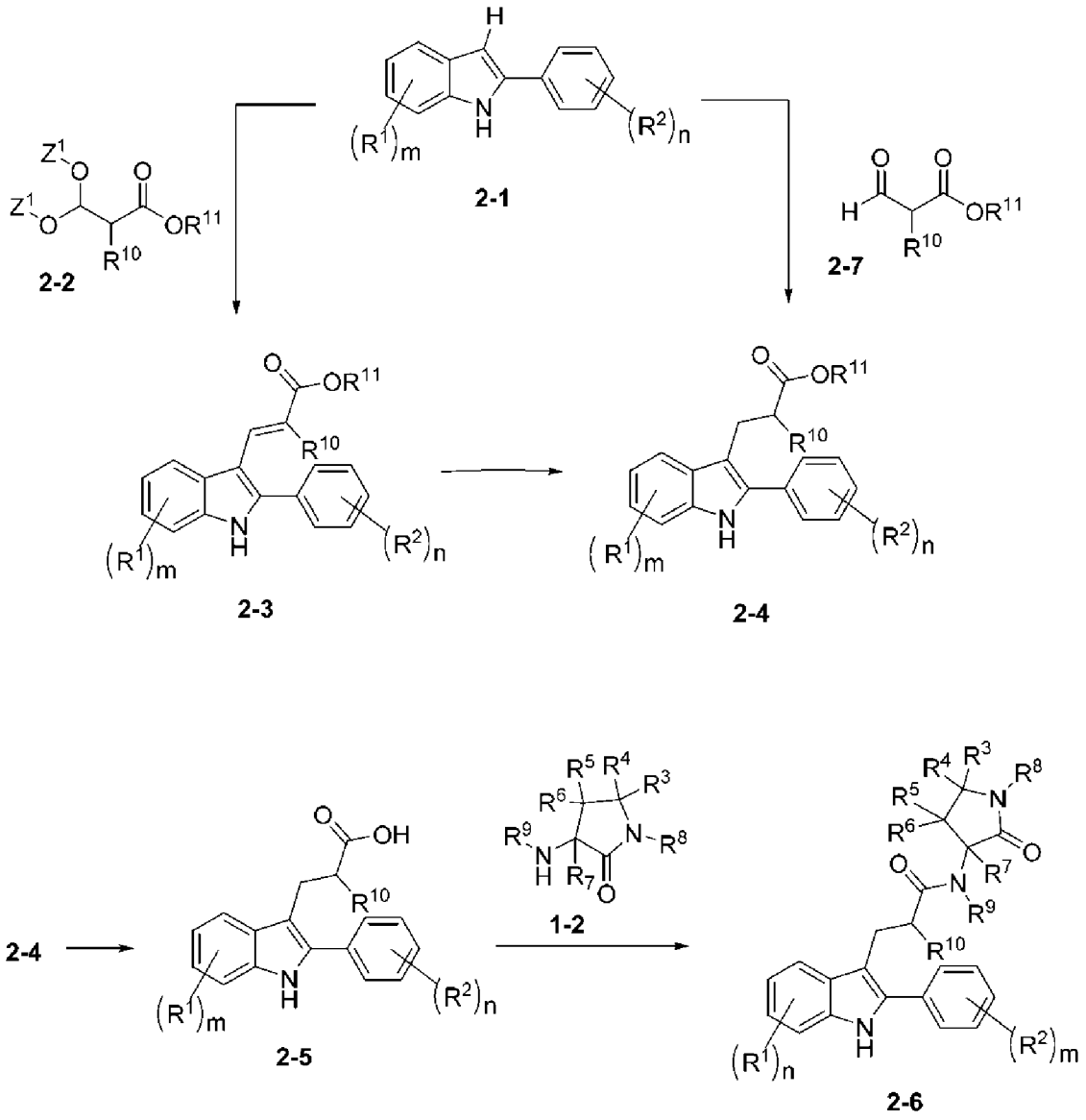
方案1



1-1 **1-2** **(I)**

【0274】 方案2提供用於製備式**2-3**、**2-4**、**2-5**及**2-6**之化合物之方法，其中變數$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^3}$、$\mathbf{R^4}$、$\mathbf{R^5}$、$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$、$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、**m**及**n**如上文式**I**中所定義，$\mathbf{Z^1}$為縮醛保護基(例如Me或Et)，$\mathbf{R^{10}}$為使得式**2-6**化合物亦可為式**I**化合物的任何適合的基團(例如烷基、鹵素、烷氧基)。$\mathbf{R^{11}}$係選自C1-C6直鏈、分支鏈及環狀烷基。

方案2

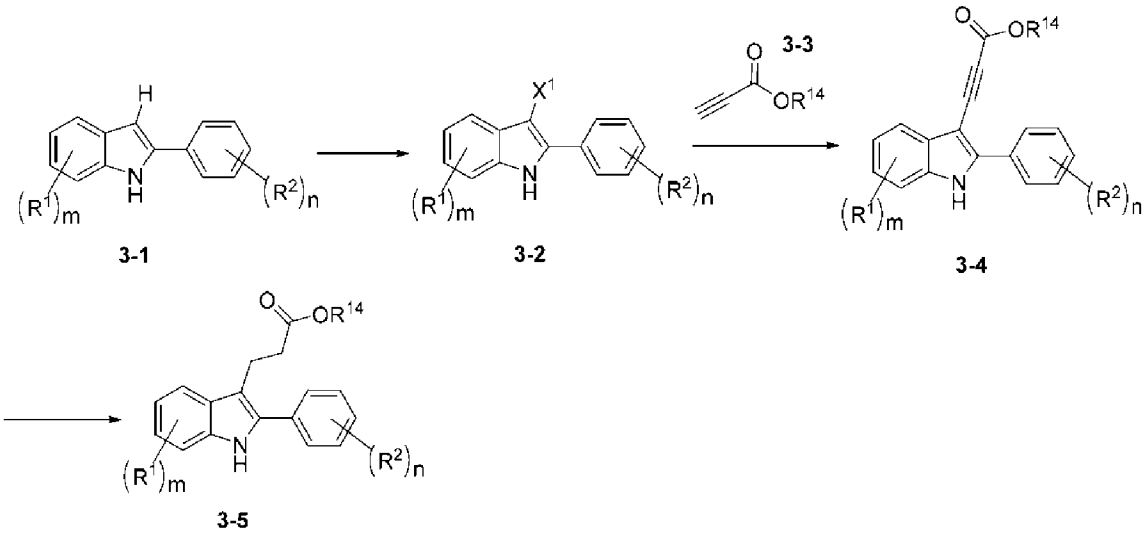


【0275】 在一些實施例中，式**2-3**化合物可藉由在酸(諸如TFA或含甲磺酸之適合溶劑(例如二氯甲烷或甲苯))存在下，使吲哚**2-1**與式**2-2**之縮醛反應來製備。式**2-4**化合物可由式**2-3**化合物，使用還原法(諸如用於氫化烯基之彼等方法)來製備。舉例而言，在一些實施例中，在氫化劑(諸如H_2及鈀/碳催化劑)存在下，進行反應。在其他實施例中，可使用轉移氫化條件(例如$Pd(OH)_2$催化劑及NH_4HCO_2)。可替代地，式**2-4**化合物可直接由式**2-1**化合物藉由與式**2-7**之醛反應來製備。反應可在酸(諸如甲磺酸)及還原劑(諸如Et_3SiH)存在下進行。任何適合的條件，諸如用於酯之水解之

彼等條件，可用於將式**2-4**化合物轉化為式**2-5**。舉例而言，反應可在鹼(例如LiOH或NaOH)存在下在水性溶劑混合物(例如THF及水)中進行。式**2-5**化合物可用作方案1中之式**1-1**化合物。任何適合的條件，諸如用於由羧酸形成醯胺之彼等條件，可用於使式**2-5**化合物與式**1-2**之胺反應，以得到式**2-6**化合物。

【0276】 方案3描繪用於製備式**3-5**化合物之方法，其中變數R^1、R^2、m及n如上文式**I**中所定義；X^1為鹵素，例如I、Br或Cl；R^{14}為任何適合的烷基，例如Me或Et。式**3-2**化合物可由式**3-1**化合物，使用適合的鹵化劑(例如*N*-碘丁二醯亞胺)製備。任何適合的炔偶聯反應可用於將式**3-2**化合物轉化為諸如彼等**3-4**。舉例而言，在催化劑(諸如$Pd(PPh_3)_2Cl_2$及CuI)及鹼(例如DIPEA或TEA)存在下，進行反應。在一些實施例中，氫化條件(例如氫氣及鈀/碳催化劑)可用於在適合的溶劑(諸如MeOH或EtOH)中將**3-4**轉化為式**3-5**化合物。

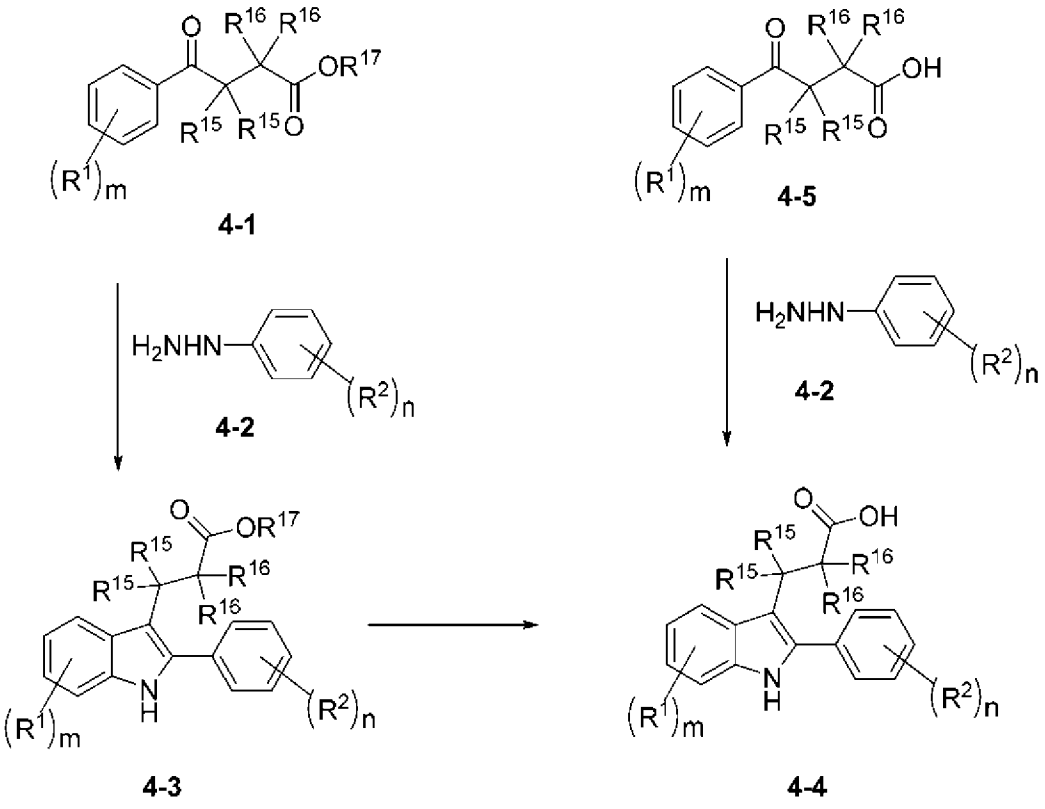
方案3



【0277】 方案4係關於一種用於製備式**4-4**化合物之方法，該等化合物可用作以上方案1中之式**1-1**化合物。R^1、R^2、m及n如方案1中所定義。

R^{15}及R^{16}可為烷基、鹵素或烷氧基。R^{17}為形成酯基之任何適合的烷基(例如Me或Et)。可在式**4-1**之二酮與式**4-2**之肼之反應中，使用用於進行Fischer吲哚合成之任何適合的條件。舉例而言，含$ZnCl_2$之溶劑(諸如AcOH及甲苯)，在高溫(110℃)下。在一替代實施例中，在加熱存在下，可使用含$BF_3 \cdot OEt_2$之二甲苯溶劑。可在由**4-3**製備**4-4**中，使用用於酯之水解之任何適合的條件。式**4-4**化合物可由式**4-5**化合物及式**4-3**之肼，使用任何適合的Fischer吲哚合成條件來製備。在一些實施例中，可使用$ZnCl_2$及AcOH。可在加熱存在下進行反應。式**4-2**之肼可作為游離鹼或鹽，諸如鹽酸鹽使用。

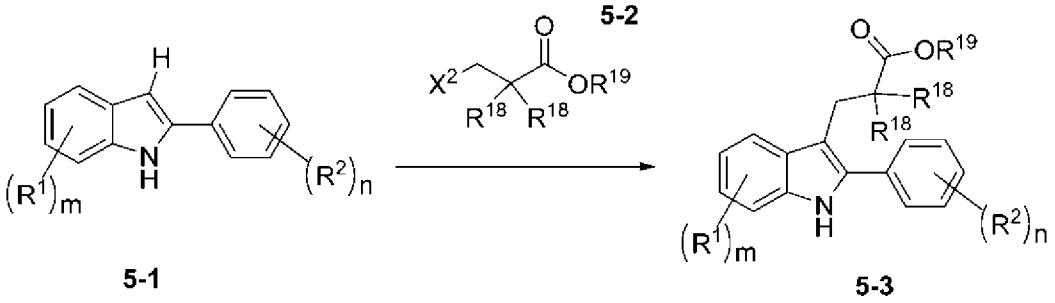
方案4



【0278】 方案5提供用於製備式**5-3**化合物之方法。X^2為鹵素(例如Br)。式**5-3**化合物可藉由在適合的光化學偶合條件下，式**5-1**化合物與式**5-2**之烷基鹵化物反應來製備。舉例而言，在一些實施例中，可使用在配

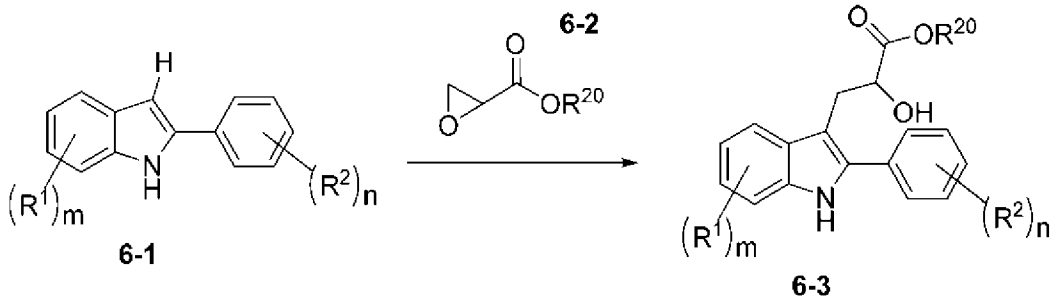
位體(諸如BBBPY)存在下及在用藍色LED燈照射下，含有$NiCl_2.(OMeCH_2)_2$、銥光催化劑及TMSS之催化劑系統。

方案5



【0279】 方案6提供一種用於由式**6-1**及**6-2**之化合物製備式**6-3**化合物之方法。可使用用於對環氧化物進行開環之任何適合的條件。在一些實施例中，在試劑(諸如$SnCl_4$)存在下進行反應。

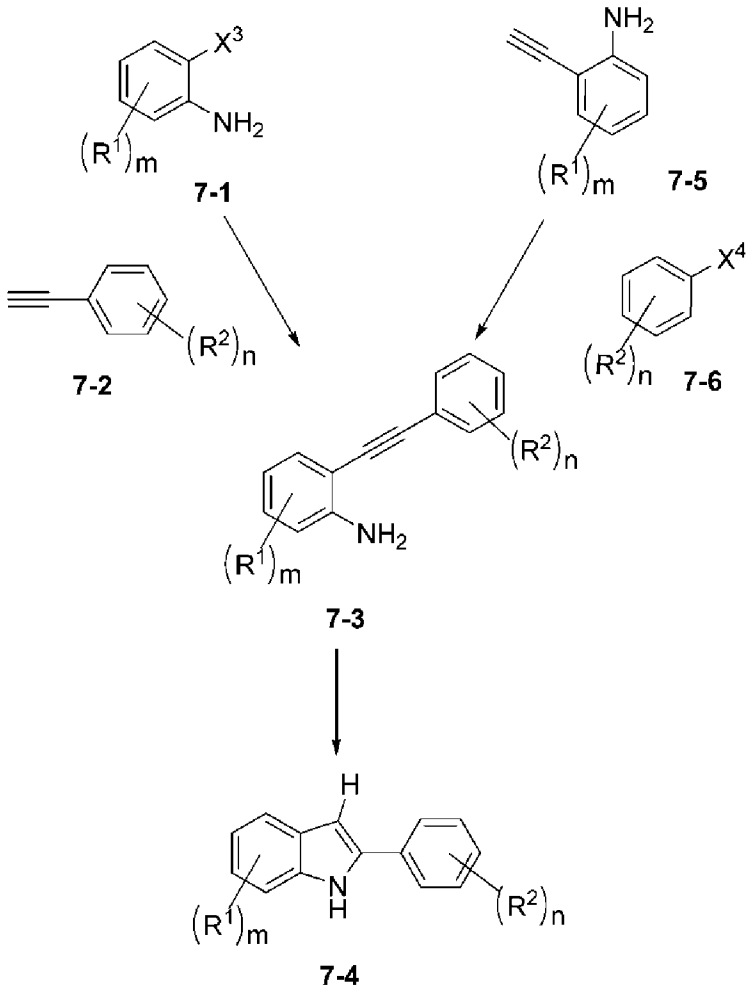
方案6



【0280】 方案7係關於用於由式**7-1**或**7-5**之化合物製備式**7-4**化合物之方法。X^3及X^4為鹵素，諸如為Cl、I或Br。用於偶合炔之任何適合的條件可用於將式**7-1**之芳基鹵化物及式**7-2**之炔烴轉化為式**7-3**之炔。舉例而言，可在CuI及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$催化劑系統存在下進行偶合。可在鹼(例如NEt_3)存在下進行反應。可藉由在加熱(>100℃)存在下，在極性溶劑(例如DMF或MeCN)中，用CuI或$PdCl_2$處理，來實現將式**7-3**化合物轉化為式**7-4**之吲哚。式**7-3**化合物亦可由式**7-5**化合物及式**7-6**之芳基鹵化物製備。可使用任何適合的Sonagashira偶合條件。舉例而言，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$及CuI，

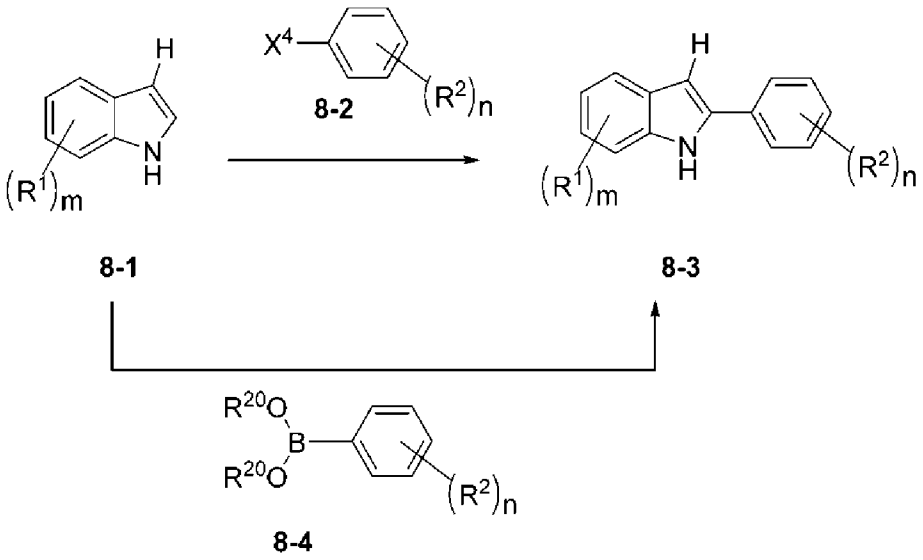
在鹼(諸如DIPEA或NEt_3)存在下。

方案7



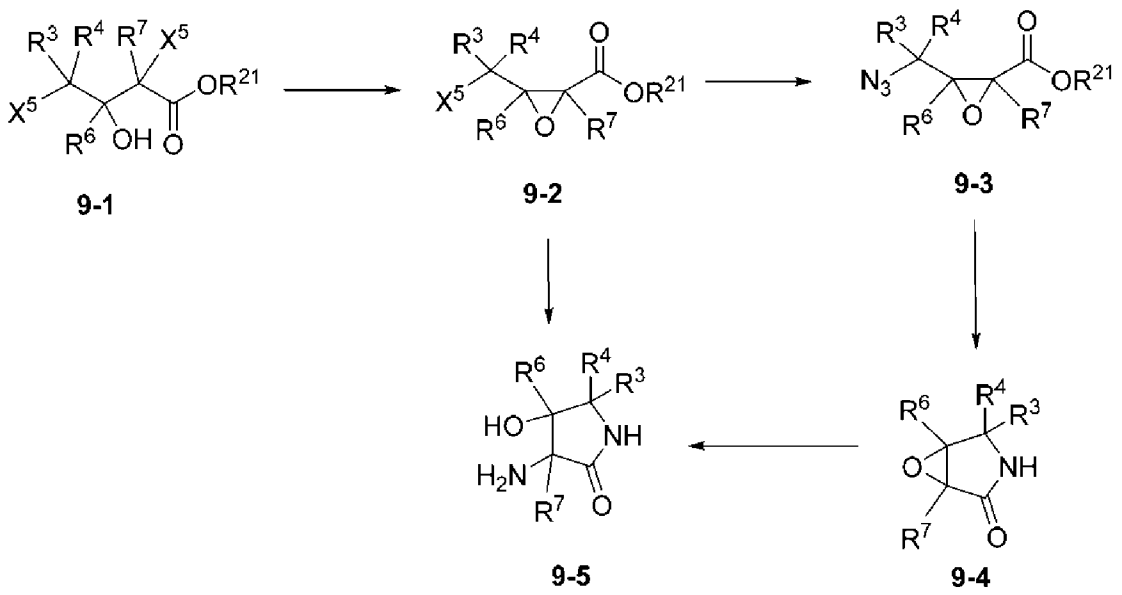
【0281】 方案8係關於一種用於由吲哚(諸如由式**8-1**表示之彼吲哚)及式**8-2**之烷基鹵化物製備式**8-3**化合物之方法，其中$\mathbf{X^4}$為鹵素(例如I或Br)。R^{20}為烷基，諸如Me或Et。該兩個R^{20}基團可藉由碳碳鍵連接以形成環狀硼酸酯。在一些實施例中，在催化劑(諸如$PdCl_2CN_2$)、配位體(諸如降冰片烯)及鹼(例如K_2CO_3)存在下進行反應。可在溶劑(諸如二甲基乙醯胺)中在高溫(例如90℃)下進行反應。式**8-3**化合物亦可由式**8-1**之吲哚及式**8-5**之芳基硼酸或酯製備。在一些實施例中，在溶劑(諸如AcOH)中，在鈀催化劑(例如$Pd(OAc)_2$.三聚體)存在下進行反應。在氧氣存在下進行反應。

方案8



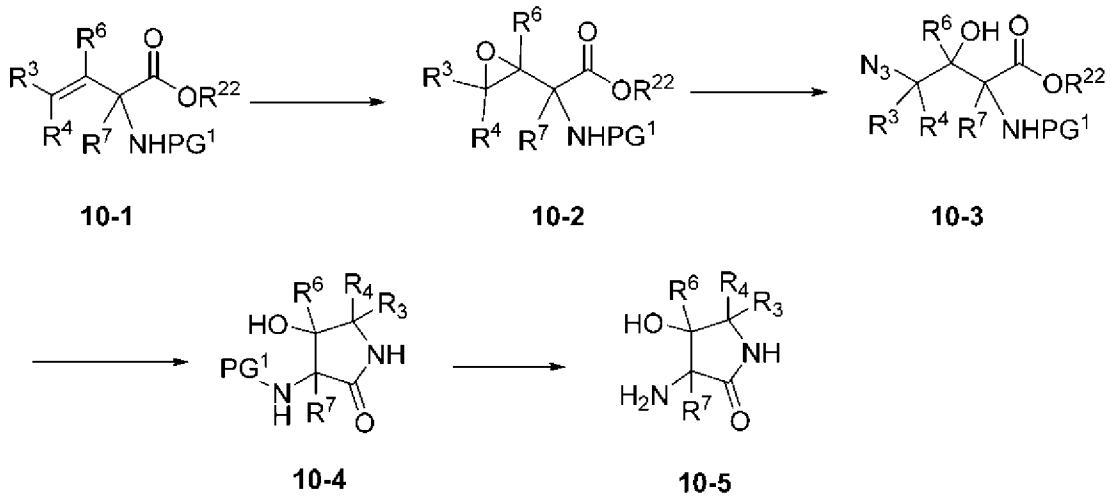
【0282】 方案9提供用於製備式**9-5**化合物之方法，其中方案9中所描繪之變數如式**I**中所定義。$\mathbf{X^5}$為鹵素(例如I、Br或Cl)，且$\mathbf{R^{21}}$為烷基(例如Me、Et或tBu)。在一些實施例中，可在鹼(例如K_2CO_3或Cs_2CO_3)存在下，將**9-1**轉化為式**9-2**之環氧化物。用於用疊氮基置換鹵基之任何適合的條件(例如NaN_3)，可用於由**9-2**獲得式**9-3**化合物。在一些實施例中，在還原系統(例如AIBN、*n*BuSnH)存在下，進行由**9-3**生成式**9-4**化合物之反應。在一些實施例中，可在胺源(例如液態NH_3)存在下，進行由**9-4**生成式**9-5**化合物之反應。在一替代實施例中，可藉由在高壓及高溫(例如高壓滅菌條件)條件下，用胺源(例如NH_3氣)處理，由**9-2**，獲得式**9-5**化合物。

方案9



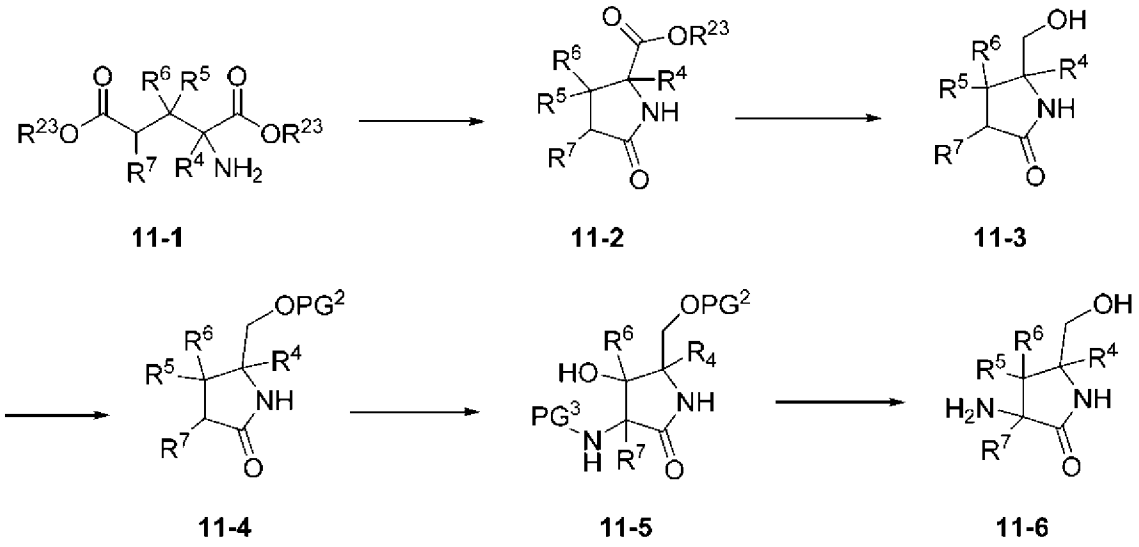
【0283】 方案10描述用於製備式**10-5**化合物之方法，其中變數$\mathbf{R^3}$、$\mathbf{R^4}$、$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$如式**I**中所定義。R^{22}為形成適合酯之任何烷基(例如Me或Et)。PG^1為適合的胺保護基，諸如胺基甲酸第三丁酯(Boc)、胺基甲酸苯甲酯(CBz)或胺基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)。在一些實施例中，如方案10中所示，式**10-2**之環氧化物，可在試劑(諸如mCPBA)存在下，由式**10-1**化合物製備。式**10-3**化合物可在額外加熱存在下，在極性溶劑(例如DMF)中，藉由用疊氮化物源(例如NaN_3)處理，由式**10-2**化合物製備。如方案10中所描繪，式**10-4**化合物可在適合的還原劑(例如PPh_3)存在下由**10-3**製備。可在將式**10-4**化合物轉化為式**10-5**化合物中，使用用於移除氮原子保護基之任何適合的條件。舉例而言，在其中PG^1為CBz之一些實施例中，可使用氫化條件(例如H_2及鈀/碳催化劑)。

方案10



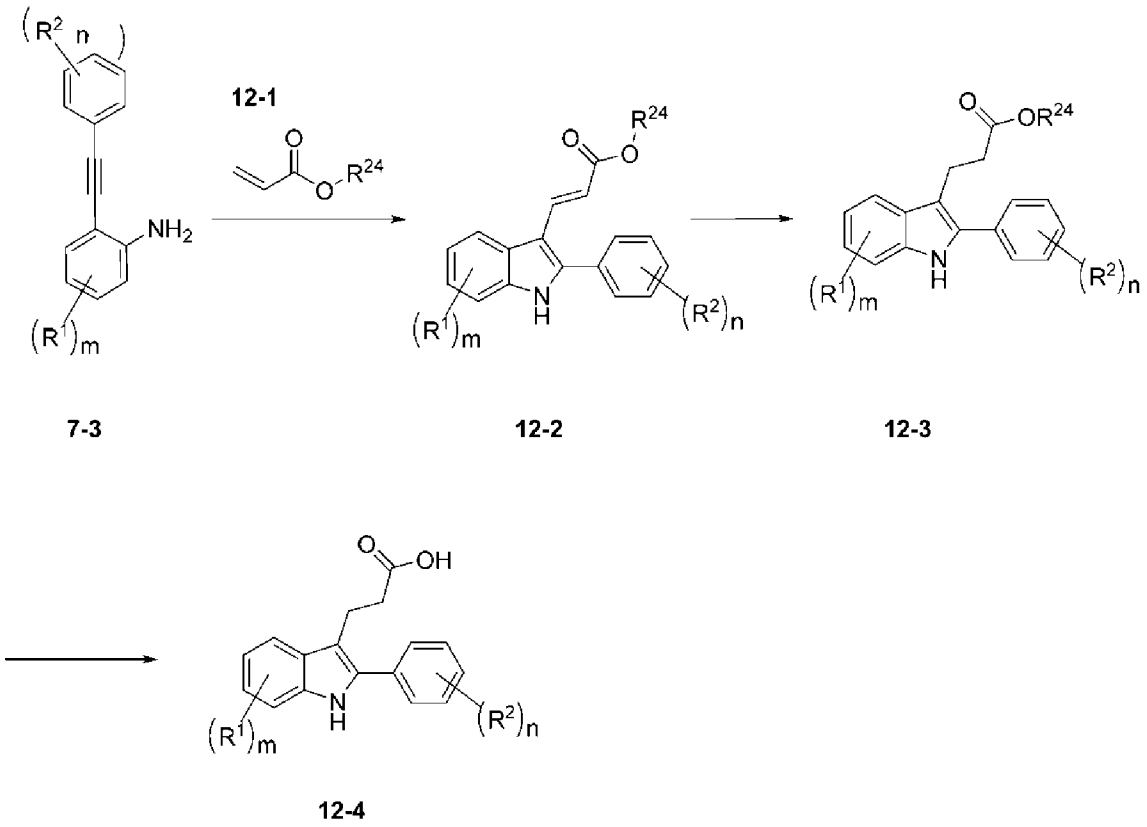
【0284】 方案11顯示用於製備式**11-6**化合物之方法。**R**^{4}、**R**^{5}、**R**^{6}及**R**^{7}如式**I**中所定義。R^{23}為形成適當酯之適合的烷基(例如Me或Et)。PG^{2}為醇保護基(例如TBDMS)。藉由在適合的溶劑存在下加熱(例如甲苯，在110℃下)，可將式**11-1**化合物轉化為式**11-2**化合物。用於將酯基還原為醇之任何適合的條件可用於由式**11-2**化合物製備化合物**11-3**。舉例而言，在一些實施例中，可使用含硼氫化鈉之質子性溶劑(例如IPA)。在一些實施例中，可藉由在咪唑或其他適合鹼存在下，用矽烷化劑(例如第三丁基二甲基矽烷基氯)處理，由式**11-3**製備式**11-4**化合物。對式**11-4**化合物進行胺化得到式**11-5**化合物，可藉由此項技術者已知之任何適合的胺化劑來達成。舉例而言，使用鹼(諸如LDA)去質子化，及用二苯基磷醯基疊氮化物處理，隨後用Boc_2O對所得胺進行Boc保護，得到式**11-5**化合物，其中PG^{3}為Boc基團。在其中PG^{2}為酸不穩定基團(諸如TBDMS)且PG^{3}為諸如Boc之基團之一些實施例中，式**11-6**化合物可藉由用適合的去保護試劑(例如HCl)處理**11-5**製備。

方案11



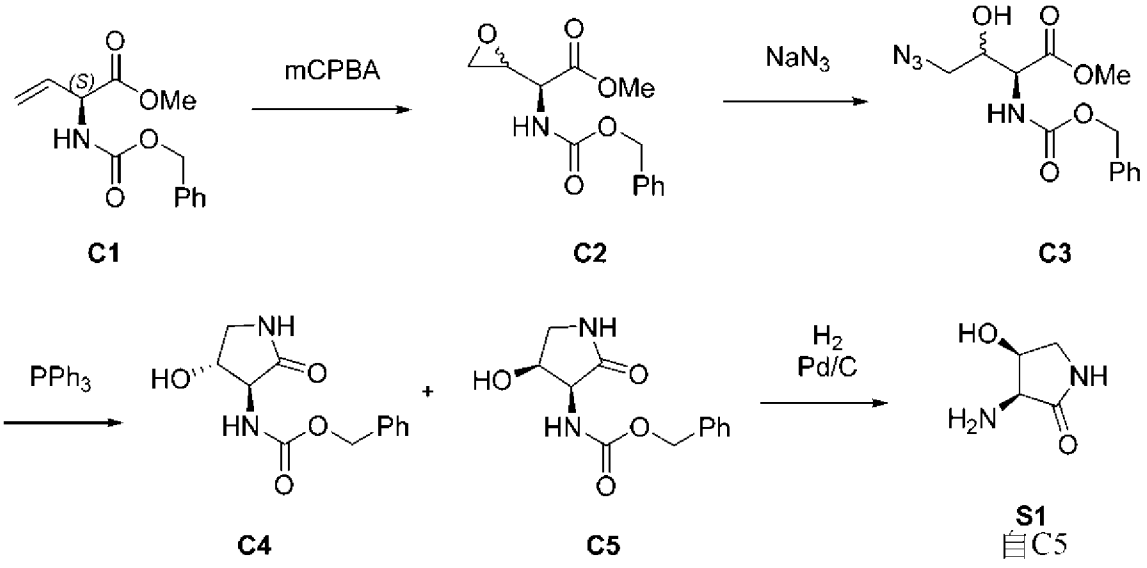
【0285】在方案12中顯示一種用於由式7-3之胺基炔烴製備式12-4化合物之方法。R^{24}可為形成酯之任何適合的烷基(例如Et、Me、tBu)。式7-3化合物可與式12-1化合物反應，得到式12-2化合物。在一些實施例中，在$PdCl_2$及KI存在下，在空氣氛圍下，進行反應。可使用極性溶劑，諸如DMF。可在加熱(例如100℃)存在下進行反應。可藉由還原烯烴且接著酯水解，由式12-2化合物製備式12-4化合物。在一個實施例中，在氫氣氛圍下用鈀/碳催化劑氫化，接著在溶劑(諸如THF及水)中用氫氧化鈉進行酯水解。

方案12



製劑S1

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**S1**)*



*步驟1. (2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-[(2S)-環氧乙烷-2-基]乙酸甲酯(**C2**)之合成*

【0286】 向(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)丁-3-烯酸甲酯**C1** (6.4 g，25.8 mmol)於CH_2Cl_2 (200 mL)中之溶液中，添加mCPBA (18.6 g，70% w/w，75.5 mmol)。在回流下加熱混合物18 h。添加亞硫酸氫鈉之飽和水溶液(100 mL)及CH_2Cl_2。經合併之有機層用$NaHCO_3$及鹽水洗滌，且接著乾燥，得到呈非對映異構體之大致1:4混合物(藉由NMR)之產物。(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-[(2S)-環氧乙烷-2-基]乙酸甲酯呈現為主要非對映異構體(7.04 g，98%)。LCMS *m/z* 266.2 $[M+H]^+$。

*步驟2.(2S,3R)-4-疊氮基-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3-羥基-丁酸甲酯(**C3**)之合成*

【0287】 在60℃下，加熱(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-[(2S)-環氧乙烷-2-基]乙酸甲酯**C2** (1.0 g，3.7 mmol)、疊氮化鈉(2.4 g，36.9 mmol)及NH_4Cl (206 mg，3.9 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物隔夜。添加水(60 mL)且用EtOAc萃取混合物。有機相經乾燥且濃縮，得到未經純化即用於後續步驟中之產物(1.1 g，91%)。LCMS *m/z* 309.2 $[M+H]^+$。

*步驟3. N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(**C4**)及N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(**C5**)之合成*

【0288】 在100℃下，加熱(2S,3R)-4-疊氮基-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3-羥基-丁酸甲酯**C3** (221 mg，0.22 mmol)及PPh_3 (200 mg，0.8 mmol)於MeOH (5 mL)、水(1 mL)及THF (4 mL)中之溶液18 h。藉由逆相層析(管柱：C18管柱；梯度：MeCN/水+0.2%甲酸)純化，得到呈8:1比率之兩種非對映異構產物。

【0289】 **C4**為主要非對映異構體且假定具有3S,4R立體化學。N-

[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(55 mg，28%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.51 - 7.27 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.8, 7.7 Hz, 1H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 7.4 Hz, 1H). LCMS *m/z* 251.2 $[M+H]^+$。

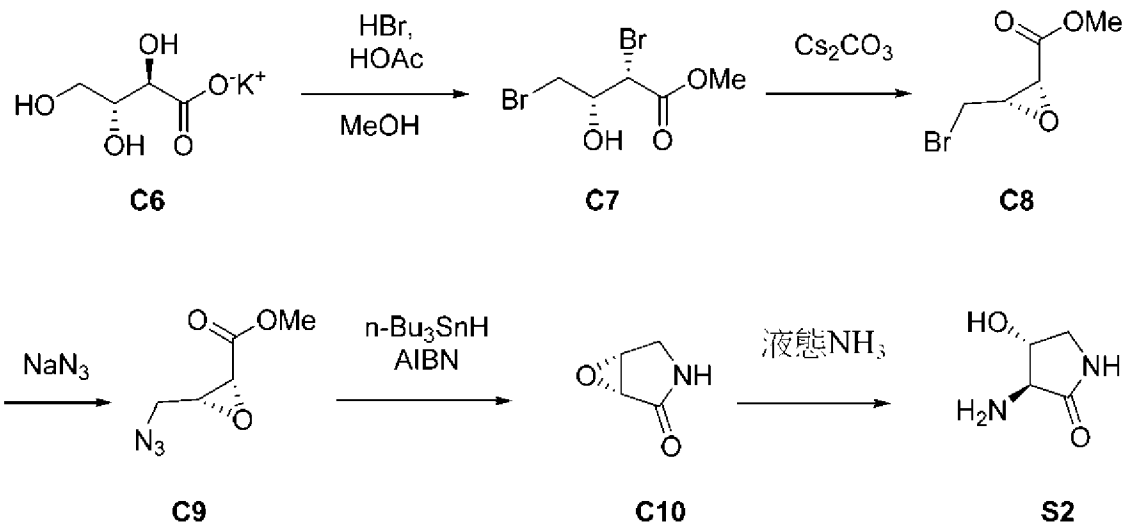
【0290】 **C5**為次要非對映異構體且假定具有3S,4S立體化學。N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(8.8 mg，8%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.37 (dddd, *J* = 16.2, 8.6, 6.7,3.5 Hz, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.52 - 4.34 (m, 2H),3.69 -3.53 (m, 1H),3.25 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H). LCMS *m/z* 251.1 $[M+H]^+$。

*步驟4.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**S1**)之合成*

【0291】 向N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯**C5** (8.8 mg，0.03 mmol)於MeOH (8 mL)中之溶液中，添加5%鈀/碳(10 mg)。使混合物經受氫化條件(50 psi H_2) 4 h。混合物經由Celite®過濾，用MeOH洗滌，接著真空濃縮，得到直接用於化合物**1**之合成中的產物。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 4.34 (dd, *J* = 5.1,3.8 Hz, 1H),3.57 - 3.49 (m, 1H),3.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H),3.23 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H)。

製劑S2

*(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(**S2**)*



*步驟1. (2S,3R)-2,4-二溴-3-羥基-丁酸甲酯(**C7**)之合成*

【0292】 將(2R,3R)-2,3,4-三羥基丁酸鉀**C6** (10 g，57.1 mmol)與含HBr之乙酸(154 g，103 mL，30% w/w，570.8 mmol)攪拌在一起16 h。添加無水MeOH (250 mL)，且在回流下加熱混合物4 h。將混合物濃縮至乾燥且將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中。溶液用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(梯度：15-20% EtOAc/己烷)純化，得到呈無色液體狀之產物(13 g，83%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 4.71 (d, *J* =3.4 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H),3.82 (s,3H),3.53 -3.44 (m, 2H)。

*步驟1.(2S,3R)-2,4-二溴-3-羥基-丁酸甲酯(**C7**)之合成之替代程序*

【0293】 在室溫下，將(2R,3R)-2,3,4-三羥基丁酸鉀**C6** (280 g)與HBr於乙酸(1 L)中之33%溶液一起攪拌24 h。接著將反應混合物倒入MeOH (5 L)中。在室溫下攪拌混合物8 h，接著在65℃下攪拌4 h。濃縮混合物，將殘餘物溶解於MeOH (1.2 L)中，且接著緩慢添加濃硫酸(30 mL)。在回流下加熱混合物6 h，接著濃縮。殘餘物用EtOAc (400 mL)溶解。所得溶液用水(250 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得

到在儲存在4℃下後固化之呈油狀之產物(375 g，74%)。

*步驟2. (2R,3S)-3-(溴甲基)環氧乙烷-2-甲酸甲酯(**C8**)之合成*

【0294】 將(2R,3R)-2,4-二溴-3-羥基-丁酸甲酯**C7** (524.8 g，1.9 mol)溶解於配備有頂置式攪拌器之12 L圓底燒瓶中之丙酮(4.5 L)中。使反應物在冰浴中冷卻至0℃，且添加Cs_2CO_3 (994 g，3.1 mol)。在0℃下攪拌反應物30分鐘，且接著在室溫下攪拌2 h。過濾混合物，用丙酮洗滌且接著真空濃縮，得到深灰色油狀殘餘物。將產物溶解於CH_2Cl_2中，且經短矽膠塞過濾，用CH_2Cl_2 (大致1 L)溶離。真空濃縮濾液，得到呈澄清黃色油狀之產物(377.3 g，定量)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ3.83 (s,3H),3.71 -3.61 (m, 2H),3.61 -3.53 (m, 1H),3.46 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.58, 55.89, 53.52, 52.77, 26.83 ppm。

*步驟2. (2R,3S)-3-(溴甲基)環氧乙烷-2-甲酸甲酯(**C8**)之合成之替代程序*

【0295】 向(2R,3R)-2,4-二溴-3-羥基-丁酸甲酯**C7** (200 g，0.73 mol)於丙酮(2.0 L)中之溶液中，添加無水K_2CO_3 (151.1 g，1.1 mol)，同時將反應溫度維持在0-5℃下。在0-5℃下攪拌反應物2 h，接著在4 h內逐漸升溫至室溫。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液。75-80℃/200-300 Pa真空蒸餾殘餘物，得到呈無色液體狀之產物(105 g，74%)。

*步驟3. (2R,3R)-3-(疊氮基甲基)環氧乙烷-2-甲酸甲酯(**C9**)之合成*

【0296】 將(2R,3S)-3-(溴甲基)環氧乙烷-2-甲酸甲酯**C8** (52.6 g，269.7 mmol)溶解於配備有磁性攪拌棒之3 L圓底燒瓶中之DMF (500 mL)中。添加NaN_3 (25.3 g，388.4 mmol)，且在室溫下攪拌混合物1 h。將反

應物倒入水中且用EtOAc萃取。萃取物用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮，得到深紅色油。將油殘餘物溶解於CH_2Cl_2中，且經矽膠塞過濾，用CH_2Cl_2溶離。真空濃縮濾液，得到呈澄清淺紅色油狀之產物(40.8 g，96%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ3.87 -3.74 (m,3H),3.67 -3.55 (m, 2H),3.47 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H),3.38 (ddd, *J* = 6.3, 5.0, 4.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz,$CDCl_3$) δ 167.76, 54.81, 52.67, 51.32, 48.74。

*步驟4. (1R,5R)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮(**C10**)之合成*

【0297】 向具有頂置式攪拌器之2 L 3頸燒瓶饋入含(2R,3R)-3-(疊氮基甲基)環氧乙烷-2-甲酸甲酯**C9** (67 g，402.5 mmol)之甲苯(500 mL)，攪拌10分鐘，且接著升溫至80℃。將Bu_3SnH (220 mL，817.8 mmol)及AIBN (2 g，12.2 mmol)溶解於甲苯(500 mL)中，且接著使用額外漏斗，在3 h內將其添加至反應物中。在80-87℃下攪拌所得反應混合物1 h，接著冷卻至環境溫度，且減壓濃縮。將殘餘物分配於乙腈(2 L)與戊烷(1 L)之間，攪拌10分鐘，且接著分離乙腈相(下部)。乙腈相用戊烷(2 × 500 mL)洗滌且真空濃縮，得到淡黃色固體。固體殘餘物用戊烷(~200 mL)濕磨，得到不經進一步純化即使用之呈黃色固體狀之產物(52 g，98%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 5.89 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H),3.74 -3.50 (m, 2H),3.44 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz,$CDCl_3$) δ 173.24, 53.28, 52.18, 44.00。

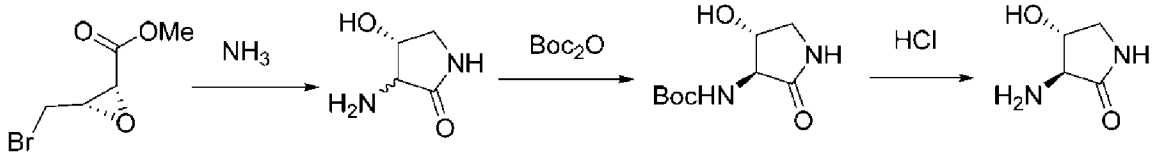
*步驟5. (3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(**S2**)之合成*

【0298】 將含有(1R,5R)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-酮**C10** (60 g，605.5 mmol)及NH_3 (1.5 L，58.6 mol)之parr器皿加壓至200 psi，且在18℃下攪拌2天。自器皿釋放出NH_3，得到灰色固體。添加庚烷且攪拌混

合物30 min。過濾固體，且接著分離濾餅，且接著加入EtOAc及庚烷以洗滌固體。真空濃縮混合物，得到產物(55 g，78%)。^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H),3.53 (dd, *J* = 10.4, 7.4 Hz, 1H),3.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),3.05 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H)。

替代製劑S2

*(3S,4R)-3-胺基-4-羥基吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(**S2**)*



C8 **C11** **C12** **S2**

*步驟1及2. N-Boc-(3S,4R)-3-胺基-4-羥基吡咯啶-2-酮(**C12**)之合成*

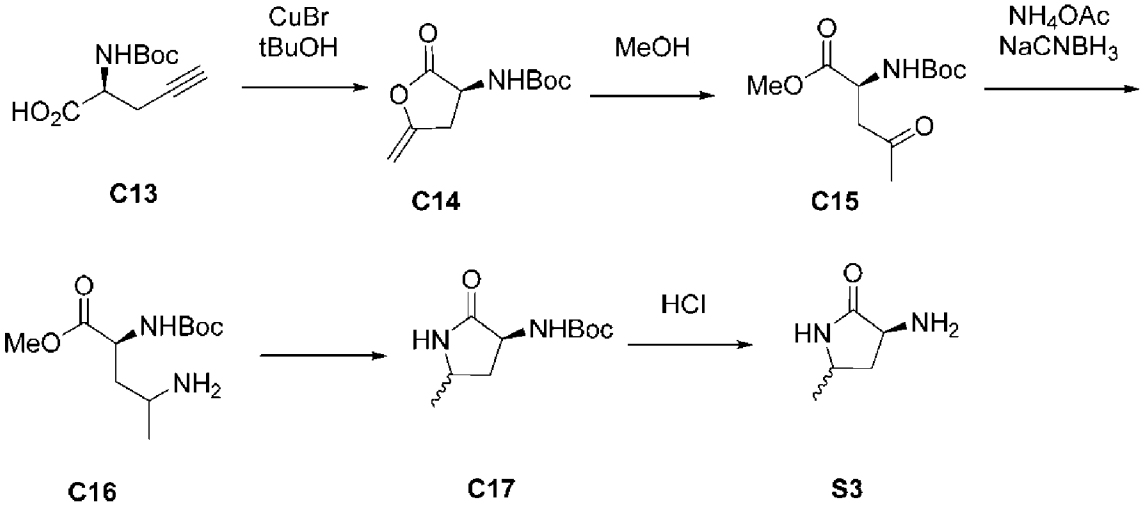
【0299】 在-60℃下，將氨氣壓縮至含有(2R,3S)-3-(溴甲基)環氧乙烷-2-甲酸甲酯**C8**，(81 g，0.42 mol)於1,4-二噁烷(160 mL)中之冷凍溶液的高壓釜中，直至收集到大致400 mL液體為止。封閉高壓釜，使其逐漸升溫至室溫，且接著在50-60℃下加熱2 h。接著將高壓釜重新冷卻至-60℃且減壓。使反應混合物逐漸升溫以使得液氨蒸發，得到黏稠殘餘物。殘餘物用MeOH (500 mL)溶解，且懸浮液用甲醇鈉於MeOH (86 g，0.42 mol)中之28%溶液處理。在室溫下攪拌混合物30 min，接著濃縮。將殘餘物溶解於水(500 mL)中，接著添加Na_2CO_3 (89 g，0.84 mol)及Boc_2O (110 g，0.5 mol)於THF (200 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物10 h。接著水相用NaCl飽和，且用THF (3 × 200 mL)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物用溫熱MTBE (200 mL)濕磨，且所沈澱固體藉由過濾收集，用MTBE洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體狀之產物(28 g，31%產率)。

*步驟3. (3S,4R)-3-胺基-4-羥基吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(**S2**)之合成*

【0300】 向在50-60℃下加熱之N-Boc-(3S,4R)-3-胺基-4-羥基吡咯啶-2-酮**C12** (28 g，129 mmol)於EtOH (300 mL)中之溶液中，添加HCl於EtOH (5.0 M，75 mL)中之溶液。將反應混合物保持在50-60℃下2 h。將懸浮液冷卻至室溫，且固體藉由過濾收集，用EtOH洗滌且真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之產物(18 g，90%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (brs,3H), 8.28 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H),3.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H),3.48-3.39 (m, 1H),3.03-3.00 (m, 1H)。

製劑S3

*(3S)-3-胺基-5-甲基-吡咯啶-2-酮(**S3**)*



*步驟1. (S)-(5-亞甲基-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**C14**)之合成*

【0301】 將CuBr (6723 mg，4.7 mmol)添加至(2S)-2-(第三丁氧羰基胺基)戊-4-炔酸**C13** (5 g，23.5 mmol)於*t*BuOH (50 mL)及水(50 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌24 h。真空濃縮混合物，得到呈灰白色固體狀之產物(4.5 g，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 (d, 1H, *J* = 7.88), 4.64 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.34 (s, 1H),3.12-3.05 (m, 1H),

2.78-2.72 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). LCMS *m/z* 214.3 $[M+H]^+$。

*步驟2. (2S)-2-(第三丁氧羰基胺基)-4-側氧基-戊酸甲酯(**C15**)之合成*

【0302】 在室溫下，攪拌(S)-(5-亞甲基-2-側氧基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯**C14** (500 mg，2.4 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液24 h。減壓蒸發溶劑，且殘餘物藉由矽膠層析(梯度：10%EtOAc/己烷)來純化，得到呈無色油狀之產物(300 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (d, 1H *J* = 7.64 Hz), 4.37-4.31 (m, 1H),3.60 (s,3H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.09 (s,3H), 1.38 (s, 9H). LCMS *m/z* 246.0 $[M+H]^+$。

*步驟3. (2S)-4-胺基-2-(第三丁氧羰基胺基)戊酸甲酯(**C16**)之合成*

【0303】 在0℃下，向(2S)-2-(第三丁氧羰基胺基)-4-側氧基-戊酸甲酯**C15** (2.5 g，10.2 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中，添加乙酸銨(6.3 g，81.5 mmol)及$NaCNBH_3$ (6.4 g，101.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物24 h。真空濃縮混合物，且用NH_4Cl飽和溶液(25 mL)淬滅殘餘物。用含10% MeOH之CH_2Cl_2 (4 × 25 mL)萃取水層。經合併之有機層依序用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，接著經硫酸鎂乾燥且真空濃縮，得到不經進一步純化即使用之產物(2.5 g，100%)。LCMS *m/z* 247.3 $[M+H]^+$。

*步驟4. N-[(3S)-5-甲基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(**C17**)之合成*

【0304】 在90℃下，加熱(2S)-4-胺基-2-(第三丁氧羰基胺基)戊酸甲酯**C16** (2.5 g，10.2 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液24 h。減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(梯度：5% MeOH/DCM)純化，得到產物(2 g，92%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.82 (d, *J* =11.68 Hz, 1H), 7.00 (q, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H),3.56-3.45 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H),

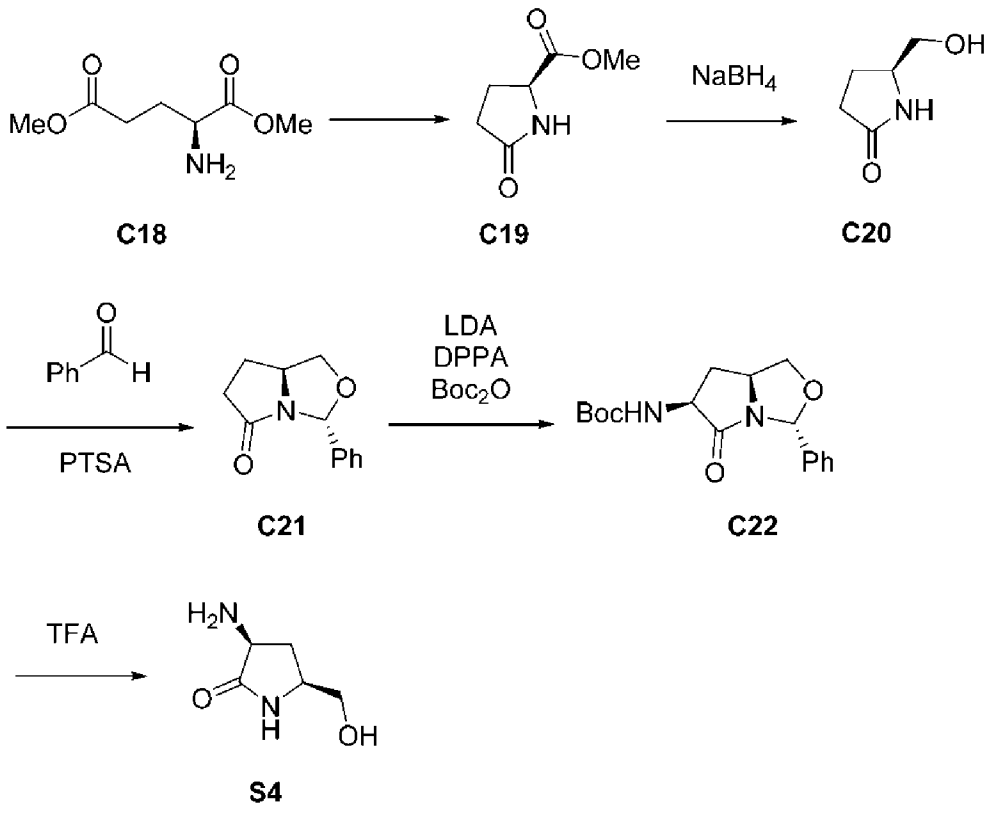
1.37 (s, 9H), 1.08 (s,3H). LCMS *m/z* 214.9 $[M+H]^+$。

*步驟5. (3S)-3-胺基-5-甲基-吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(**S3**)之合成*

【0305】 向N-[(3S)-5-甲基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯**C17** (2 g，9.3 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中，添加含HCl之1,4-二噁烷(23.3毫升，4 M，93.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物6 h。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物用二乙醚及正戊烷濕磨。凍幹，得到呈灰白色固體狀之兩種非對映異構體之產物混合物(927 mg，65%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (brs), 8.42 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.02-3.82 (m, 1H),3.70 -3.57 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 一種非對映異構體之1H), 2.29-2.16 (m, 一種非對映異構體之1H), 2.02 (ddd, *J* = 13.0, 8.8, 2.2 Hz, 一種非對映異構體之1H), 1.57 (ddd, *J* = 12.2, 11.0, 9.0 Hz, 一種非對映異構體之1H), 1.14 (dd, *J* = 6.3,3.5 Hz,3H).LCMS *m/z* 115.0 $[M+H]^+$。

製劑S4

*(3S,5S)-3-胺基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(**S4**)*



*步驟1. (2S)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸甲酯(**C19**)之合成*

【0306】 在110℃下，使(2S)-2-胺基戊二酸二甲酯**C18** (16 g，91.3 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液回流6 h。真空濃縮反應混合物。矽膠層析(梯度：5% MeOH/CH_2Cl_2)，得到呈無色液體狀之產物(4.2 g，32%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 6.14 (s, 1H), 4.32 (s, 1H),3.78 (s,3H), 2.52 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.29 (s, 1H)。

*步驟2. (5S)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(**C20**)之合成*

【0307】 向(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸甲酯**C19** (4.2 g，29.3 mmol)於IPA (40 mL)中之溶液中，添加$NaBH_4$ (6.7 g，7.0 mL，176 mmol)，在室溫下攪拌反應物20 h。接著，混合物用MeOH淬滅且真空濃縮。藉由管柱層析(梯度：5% MeOH/CH_2Cl_2)來純化，得到呈無色液體狀之產物(3.3 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.29 (s,1H), 4.25 (s,1H),3.79-3.74 (m,1H),3.64 (d, J =11.8 Hz,1H),3.43 (t, J =10.2

Hz,1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H)。

*步驟3. (3R,7aS)-3-苯基-3,6,7,7a-四氫-1H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮(**C21**)之合成*

【0308】 向(5S)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮**C20** (4.7 g，40.8 mmol)於甲苯(75 mL)中之溶液中，添加苯甲醛(6.9 g，6.7 mL，65.3 mmol)及PTSA (388 mg，2.0 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應混合物17 h。接著，用Dean-Stark設備將混合物回流6 h，以移除水。真空濃縮混合物且藉由矽膠層析(溶離液：30%乙酸乙酯/己烷)來純化，得到呈淡黃色液體狀之產物(4.8 g，48%)。^{1}H NMR (400 MHz,CDCl3) δ 7.43 (d, *J* =7 Hz, 2H), 7.37-7.29 (m,3H), 6.32 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.15-4.11 (m,1H),3.48 (t, *J* = 8.04 Hz,1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H). LCMS *m/z* 204.0 $[M+H]^{+}$。

*步驟4. N-[(3R,6S,7αS)-5-側氧基-3-苯基-3,6,7,7α-四氫-1H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基]胺基甲酸第三丁酯(**C22**)之合成*

【0309】 將LDA (5.1 mL，2 M，10.3 mmol)冷卻至-78℃，接著添加(3R,7αS)-3-苯基-3,6,7,7α-四氫-1H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮**C21** (1.75 g，8.6 mmol)於THF (20 mL)中之溶液，且在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘。接著添加DPPA (4.7 g，3.7 mL，17.2 mmol)，且攪拌反應混合物另外10分鐘。將Boc-酸酐(3.8 g，3.9 mL，17.2 mmol)添加至混合物，且攪拌反應物17 h。添加乙酸乙酯(125 mL)，且混合物用鹽水溶液(2 × 200 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鎂乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(溶離液：22%乙酸乙酯/己烷)純化，得到產物(750 mg，25%)。1H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.46 - 7.28 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.62 (s,

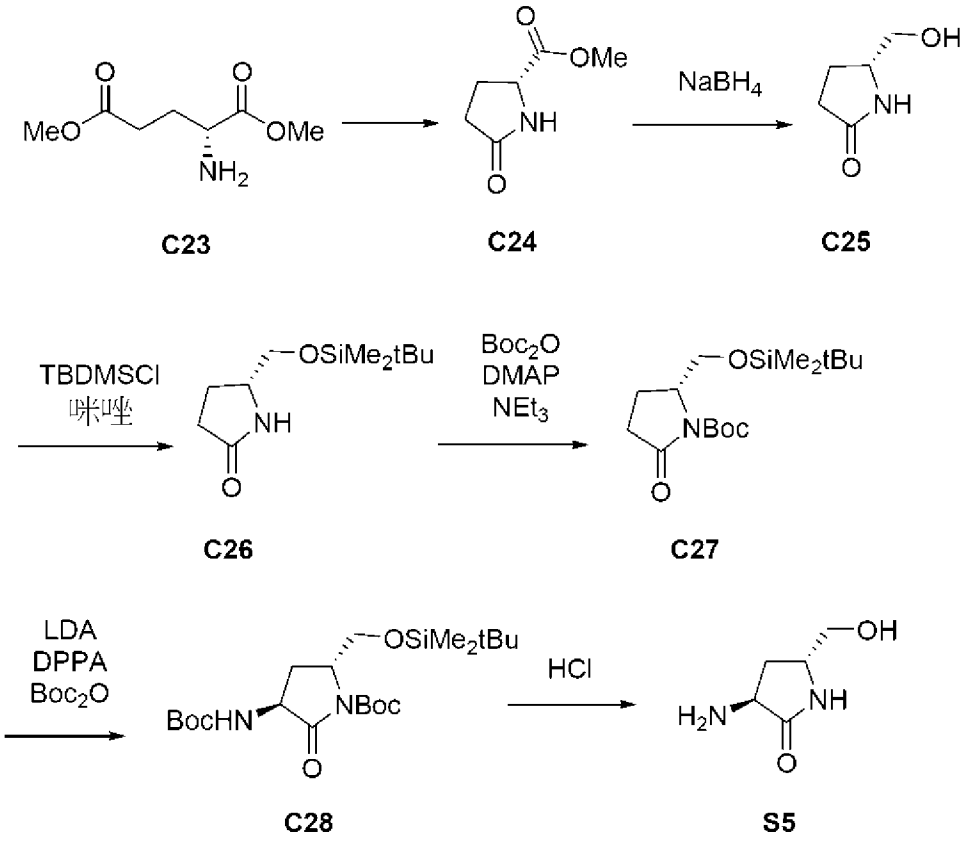
1H), 4.30- 4.21 (m, 1H), 4.06 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H),3.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H),3.00 (s, 1H), 1.75 (q, *J* = 11.8, 11.3 Hz,1H), 1.45 (s, 9H). LCMS *m/z* 319.0 $[M+H]^+$。

*步驟5. (3S,5S)-3-胺基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(**S4**)之合成*

【0310】 向冷卻至0℃之N-[(3R,6S,7αS)-5-側氧基-3-苯基-3,6,7,7α-四氫-1H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基]胺基甲酸第三丁酯**C22** (1.5 g，4.7 mmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液中，添加TFA (11.1 g，7.5 mL，97.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h，且接著真空濃縮。添加含4M HCl之1,4-二噁烷，且用戊烷洗滌混合物，得到呈鹽酸鹽之產物(750 mg，96%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6及 D_2O) δ3.89 (t, 9.3 Hz,3H),3.63-3.56 (m, 1H),3.43-3.32 (dd, *J* = 10.9, 4.5 Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H). LCMS *m/z* 131.0 $[M+H]^+$。

製劑S5

*(3S,5R)-3-胺基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(**S5**)*



*步驟1. (2R)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸甲酯(**C24**)之合成*

【0311】在回流下加熱(2R)-2-胺基戊二酸二甲酯鹽酸鹽**C23** (25 g，118.2 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液4 h。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(溶離液：5-6% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈淺棕色油狀之產物(12 g，71%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ: 6.39 (s, 1H), 4.26 (s,1H),3.76 (s,3H), 2.46 (m,1H), 2.36 (m, 2H), 2.02 (m, 1H)。

*步驟2. (5R)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(**C25**)之合成*

【0312】向(2R)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸甲酯**C24** (5 g，34.9 mmol)於IPA (50 mL)中之溶液中，添加$NaBH_4$ (5.3 g，5.6 mL，140.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物20 h。向反應混合物中逐滴添加甲醇(5 mL)，接著將其真空濃縮。藉由矽膠層析(2-4% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到無需進一步純化即用於後續步驟中之產物(3 g，75%)。

*步驟3. (5R)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]吡咯啶-2-酮(**C26**)之合成*

【0313】 向(5R)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮**C25** (10 g，86.9 mmol)於CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液中，添加咪唑(14.8 g，217.2 mmol)及TBDMSCl (15.7 g，104.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物6 h。添加水(50 mL)，且用CH_2Cl_2 (100 mL)萃取反應混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到產物(18 g，90%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 6.02 (s, 1H),3.73-3.71 (m, 1H),3.60 (dd, *J* =10.08, 10.08 Hz,1H),3.44-3.40 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.73-1.71 (m,1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). LCMS *m/z* 230.2 $[M+H]^+$。

*步驟4. (2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-5-側氧基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**C27**)之合成*

【0314】 向在0℃下之(5R)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]吡咯啶-2-酮**C26** (12.5 g，54.5 mmol)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中，添加Boc酸酐(23.8 g，109 mmol)、DMAP (6.7 g，54.5 mmol)及三乙胺(5.5 g，7.6 mL，54.5 mmol)，且在室溫下攪拌混合物16 h。將水(50 mL)添加至反應混合物中且用CH_2Cl_2 (50 mL ×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(梯度：10% EtOAc/己烷)純化，得到呈淺黃色油狀之產物(15 g，82%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 4.16-4.14 (m, 1H),3.90 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H),3.68 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 2.69 (dt, *J* = 17.5, 10.4 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 17.6, 9.7, 2.3 Hz, 1H), 2.04 (dq, *J* = 22.6, 11.9, 11.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). LCMS *m/z* 330.0 $[M+H]^+$。

*步驟5. (3S,5R)-3-(第三丁氧羰基胺基)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-2-側氧基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**C28**)之合成*

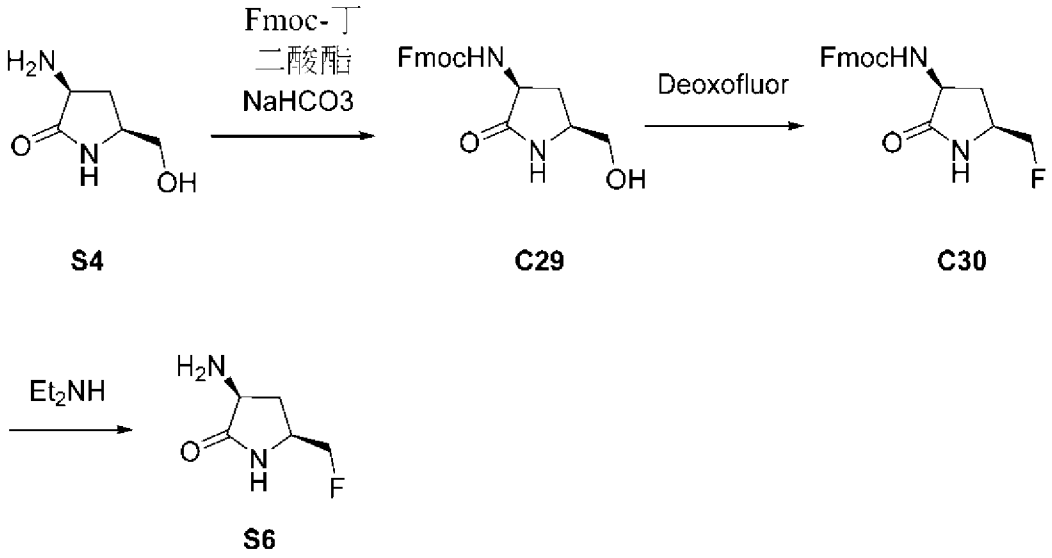
【0315】 將LDA (13.6 mL，2 M於THF中，27.0 mmol)之溶液冷卻至-78℃，且添加(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-5-側氧基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**C27** (6 g，18.2 mmol)於THF (80 mL)之溶液。在30分鐘之後，添加DPPA (12.5 g，9.8 mL，45.5 mmol)，且攪拌混合物5分鐘。接著添加Boc酸酐(9.9 g，10.5 mL，45.5 mmol)，且攪拌混合物16 h。添加水(100 mL)且用EtOAc (100 mL ×3)萃取混合物。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(溶離液：5-6% EtOAc/己烷)純化，得到呈淺黃色油狀之產物(2.7 g，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.12 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.48 Hz, 1H),3.89 (dd, *J* = 10.56, 10.6Hz, 1H),3.66 (d, *J* = 9.96 Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 18H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (d, *J* = 6.8, 6H). LCMS m/z 445.3 $[M+H]^+$。

*步驟6. (3S,5R)-3-胺基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(**S5**)之合成*

【0316】 向在0℃下之(3S,5R)-3-(第三丁氧羰基胺基)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-2-側氧基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**C28** (1.5 g，3.4 mmol)之溶液中，添加含HCl之1,4-二噁烷(20 mL，4 M，80 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5 h。真空濃縮混合物，且用乙醚洗滌殘餘物，得到呈鹽酸鹽之產物(500 mg，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42-8.35 (m, 4H),3.88 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H),3.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),3.40-3.36 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H). LCMS *m/z* 131.0 $[M+H]^+$。

製劑S6

*(3S,5S)-3-胺基-5-(氟甲基)吡咯啶-2-酮(**S6**)*



*步驟1. N-[(3S,5S)-5-(羥甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯(**C29**)之合成*

【0317】 向(3S,5S)-3-胺基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮**S4** (320 mg，2.5 mmol)於$NaHCO_3$水溶液(6 mL)中之溶液中，添加Fmoc-oSu (746 mg，2.2 mmol)於MeCN (4 mL)中之溶液。接著在室溫下攪拌反應物2 h。接著過濾反應混合物，用水及己烷洗滌，接著真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之產物(410 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* =10.4 Hz, 1H), 7.39 (ddt, *J* =35.4, 14.4, 7.4 Hz, 4H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.25 (dd, *J* = 17.6, 6.4 Hz, 2H),3.46 (s, 1H), 2.75 (s, 1H). LCMS *m/z* 353.0 $[M+H]^+$。

*步驟2. N-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯(**C30**)之合成*

【0318】 將N-[(3S,5S)-5-(羥甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯**C29** (100 mg，0.28 mmol)於CH_2Cl_2 (2.8 mL)中之溶液冷

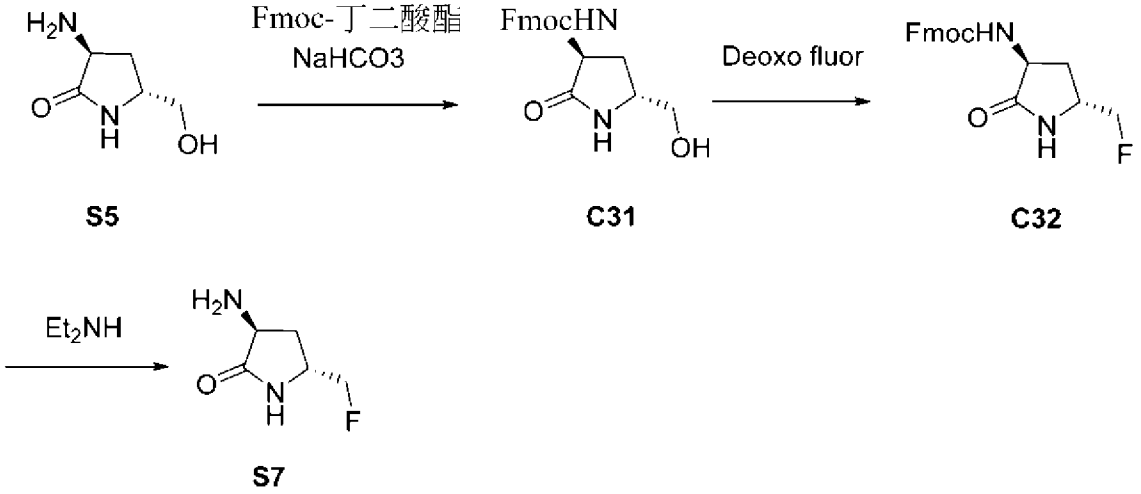
卻至0℃，接著添加Deoxo-Fluor® (0.14 mL，50% w/w，0.31 mmol)。在室溫下攪拌混合物4 h。反應混合物用水稀釋且用CH_2Cl_2萃取。有機層經無水硫酸鎂乾燥，接著真空濃縮。藉由矽膠層析(溶離液：2% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到直接用於後續步驟中之呈灰白色固體狀之產物(50 mg，48%)。LCMS *m/z*355.0 $[M+H]^+$。

*步驟3. (3S,5S)-3-胺基-5-(氟甲基)吡咯啶-2-酮(**S6**)之合成*

【0319】 向N-[(3S,5S)-5-(氟甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-芴-9-基甲酯**C30** (70 mg，0.20 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中，添加二乙基胺(0.01 mL，4 M，0.04 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2 h。減壓蒸發混合物，接著添加乙醚-HCl，且攪拌混合物額外30分鐘。用戊烷真空濃縮混合物，得到呈灰白色固體狀之產物(20 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.68 (s,1H), 8.36 (brs, 2H), 4.57-4.43 (m,1H), 4.38-4.24 (m,1H), 4.00-3.98 (m,1H),3.87 (s,1H), 2.43-2.32 (m,1H), 1.69-1.66 (m,1H)。

製劑S7

*(3S,5R)-3-胺基-5-(氟甲基)吡咯啶-2-酮(**S7**)*



步驟1. N-[(3S,5R)-5-(羥甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-

*茀-9-基甲酯(**C31**)之合成*

【0320】 如製劑**S6**中所描述，由(3S,5R)-3-胺基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮**S5** (100 mg，0.7684 mmol)，製備N-[(3S,5R)-5-(羥甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯**C31** (130 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.89 (d, *J* =7.52 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.32 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.23-4.12 (m, 2H),3.44 (s, 1H),3.32 (s, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H). LCMS *m/z* 353.1 $[M+H]^+$。

*步驟2. N-[(3S,5R)-5-(氟甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯(**C32**)之合成*

【0321】 如製劑**S6**中所描述，由N-[(3S,5R)-5-(羥甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯**C31** (600 mg，1.7 mmol)，製備N-[(3S,5R)-5-(氟甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯**C32** (170 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.44 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.36 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.28 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz,2H), 4.43 (d, *J* =3.88 Hz,1H), 4.31-4.20 (m, 4H), 4.11 (d, *J* = 9.24 Hz,1H),3.76-3.69 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 2H). LCMS *m/z* 355.2 $[M+H]^+$。

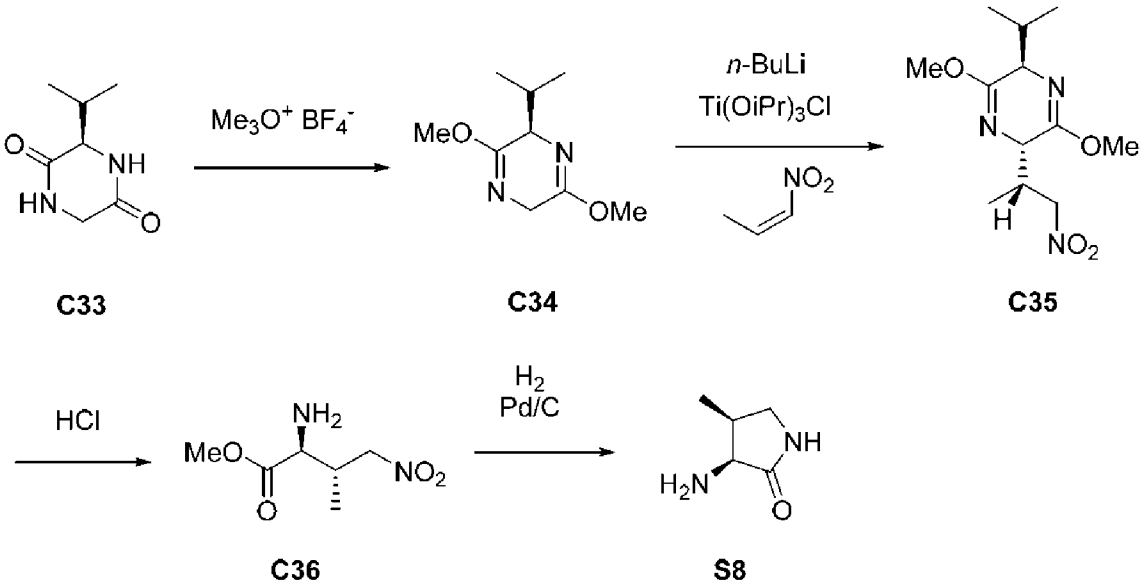
*步驟3. (3S,5R)-3-胺基-5-(氟甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(**S7**)之合成*

【0322】 如製劑**S6**中所描述，由N-[(3S,5R)-5-(氟甲基)-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯**C32** (170 mg，0.5 mmol)，製備*(3S,5R)-3-胺基-5-(氟甲基)吡咯啶-2-酮*鹽酸鹽**S7** (49 mg，61%)。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.58 (s, 1H), 8.10-7.85 (m, 2H), 4.46 (d, *J* =3.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* =3.76Hz, 1H),3.83 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.32-2.11 (m, 2H). LCMS *m/z* 133.0 $[M+H]^+$。

製劑S8

*(3S,4S)-3-胺基-4-甲基-吡咯啶-2-酮(**S8**)*



*步驟1. (2R)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡嗪(**C34**)之合成*

【0323】 向(3R)-3-異丙基哌嗪-2,5-二酮**C33** (2 g，12.8 mmol)及四氟硼酸三甲基氧鎓(6.6 g，44.8 mmol)之混合物中，添加CH_2Cl_2 (50 mL)。在室溫下攪拌混合物24 h。所得固體藉由在氮氣氛圍下過濾來收集，且用CH_2Cl_2 (300 mL)洗滌。向在4℃下之$NaHCO_3$飽和水溶液與CH_2Cl_2之劇烈攪拌混合物中逐份添加該固體，同時將pH維持在8-9之間，同時視需要添加3 M NaOH水溶液。分離混合物，且用CH_2Cl_2萃取水相。經合併之有機相用鹽水洗滌，乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析純化，得到產物(1.5 g，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)3.99 -3.89 (m,3H),3.63 (s,3H),3.60 (s,3H, 2.15 (dtt, *J* =10.3, 6.9,3.5 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz,3H), 0.67 (d, *J* = 6.8 Hz,3H). LCMS *m/z* 185.0 $[M+H]^+$。

*步驟2. (2R,5S)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-[(1S)-1-甲基-2-硝基-乙基]-2,5-二氫吡嗪(**C35**)之合成*

【0324】 在-78℃下，向(2R)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡嗪**C34** (2 g，10.9 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中，添加正丁基鋰(5.2 mL，2.5 M，13.0 mmol)。在攪拌15分鐘後，添加$TiCl(OiPr)_3$ (11.9 mL，1 M，11.9 mmol)，且繼續攪拌1 h。接著，向(Z)-1-硝基丙-1-烯(1.1 g，13.0 mmol)於THF中之預先冷卻溶液(-78℃)中，添加此溶液，且繼續攪拌12 h。添加磷酸鹽緩衝液(25 mL，pH 7)，且使反應混合物升溫至-40℃。添加水(25 mL)，水層用二乙醚(4 × 50 mL)萃取，且經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥。矽膠層析，得到產物(1.6 g，54%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) d 4.72 (ddd, *J* = 12.6, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 1H), 4.01 -3.84 (m, 2H),3.73 -3.61 (m, 6H), 2.23 (dtq, *J* = 9.8, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 1.17 - 1.07 (m, 2H), 1.11 - 0.99 (m,3H), 0.79 - 0.66 (m,3H), 0.69 - 0.62 (m, 2H)。

*步驟3. (2S,3S)-2-胺基-3-甲基-4-硝基-丁酸甲酯(**C36**)之合成*

【0325】 在室溫下，攪拌(2R,5S)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-[(1S)-1-甲基-2-硝基-乙基]-2,5-二氫吡嗪**C35** (630 mg，2.3 mmol)於HCl (18.6 mL，0.25 M，4.6 mmol)及THF (2 mL)中之懸浮液24 h。真空濃縮混合物，且水溶液用乙醚(25 mL)洗滌。接著，向水層添加乙醚(25 mL)，且用氨水將混合物調整至pH 8-10。分離各層，且用乙醚(2 × 25 mL)萃取水層。經合併之乙醚層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析純化，得到產物(300 mg，73%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 4.62-4.66 (m, 1H), 4.32 - 4.38 (m, 1H),3.76 (s,3H),3.49 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 2.70 (brs, 1H),

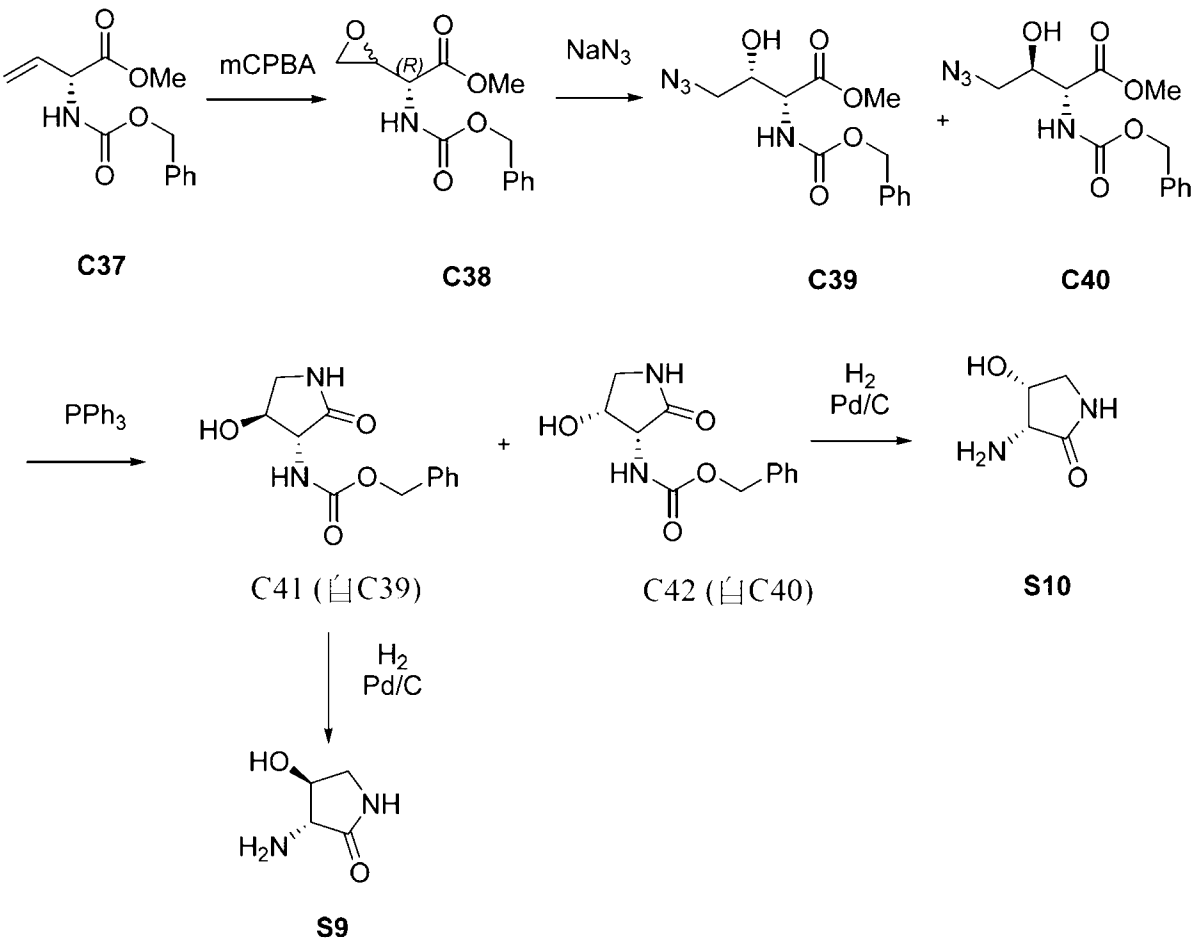
1.06 (d, *J* = 6.8 Hz,3H)。

*步驟4. (3S,4S)-3-胺基-4-甲基-吡咯啶-2-酮(**S8**)之合成*

【0326】 向(2S,3S)-2-胺基-3-甲基-4-硝基-丁酸甲酯**C36** (310 mg，1.76 mmol)於MeOH中之懸浮液中，添加10%鈀/碳(132.9 mg，0.62 mmol)。在室溫下，在氫氣氛圍下攪拌混合物3 h。接著，反應混合物經由Celite®過濾，用MeOH洗滌且真空濃縮。藉由中性氧化鋁層析(溶離液：1-2% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈鹽酸鹽之產物(80 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ3.64 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H),3.51 (t, *J* = 8.44 Hz, 1H),3.02 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.48 -2.45 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 2.84 Hz,3H)。

製劑S9及S10

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3R,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**S9**)及3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3R,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**S10**)*



*步驟1. (2R)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(環氧乙烷-2-基)乙酸甲酯(**C38**)之合成*

【0327】向含(2R)-2-(苯甲氧基羰基胺基)丁-3-烯酸甲酯**C37** (2.4 g，9.7 mmol)之CH_2Cl_2 (40 mL)中，添加mCPBA (4.8 g，70% w/w，19.5 mmol)。在回流下加熱混合物5 h。添加額外mCPBA (2.4 g，70% w/w，9.7 mmol)，且攪拌混合物另外30分鐘。添加Na_2HSO_3 (亞硫酸氫鈉)飽和溶液，且接著添加100 mL CH_2Cl_2。用$NaHCO_3$及鹽水洗滌CH_2Cl_2層。藉由矽膠層析(梯度：0至100%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到無需分離即用於後續步驟中之呈非對映異構體之混合物之(2R)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(環氧乙烷-2-基)乙酸甲酯(1.6 g，60%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 7.48 - 7.30 (m, 5H), 5.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* =

1.2 Hz, 2H), 4.82 - 4.68 (m, 1H),3.83 (d, *J* = 4.4 Hz,3H),3.49 (d, *J* =3.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 1H). LCMS *m/z* 266.2 $[M+H]^+$。

*步驟2. (2R,3S)-4-疊氮基-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3-羥基-丁酸甲酯(**C39**)及(2R,3R)-4-疊氮基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸甲酯(**C40**)之合成*

【0328】 在60℃下，加熱(2R)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(環氧乙烷-2-基)乙酸甲酯**C38** (476 mg，1.7 mmol)、疊氮化鈉(1.1 g，17.1 mmol)及NH_4Cl (100 mg，1.9 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物隔夜。添加水(60 mL)且用EtOAc (120 mL)萃取混合物。有機相經乾燥且真空濃縮，得到呈主要及次要非對映異構體之混合物之產物，該等主要及次要非對映異構體為(2R,3S)-4-疊氮基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸甲酯**C39**及(2R,3R)-4-疊氮基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸甲酯**C40**，該產物無需分離即用於後續步驟中。2R,3S非對映異構體**C39**假定為主要組分。LCMS *m/z* 308.9 $[M+H]^+$。

*步驟3. N-[(3R,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(**C41**)及N-[(3R,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(**C42**)之合成*

【0329】 向(2R,3S)-4-疊氮基-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3-羥基-丁酸甲酯**C39**及(2R,3R)-4-疊氮基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁酸甲酯**C40** (543 mg，1.708 mmol)於MeOH (8 mL)、THF (6 mL)及水(4 mL)之混合物中之溶液中，添加PPh_3 (1.56 g，5.9 mmol)。在90℃下加熱混合物5天。藉由逆相HPLC (C18管柱；梯度：乙腈/水+ 0.1% TFA)純化，得到

兩種非對映異構體**C41**及**C42**。

【0330】 **C41**為主峰且假定為N-[(3R,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(86 mg，20%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.51 - 7.23 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.8, 7.7 Hz, 1H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 7.3 Hz, 1H). LCMS *m/z* 251.07 $[M+H]^+$。

【0331】 **C42**為次峰且假定為N-[(3R,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(15 mg，3%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.51 - 7.15 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.53 - 4.32 (m, 2H),3.60 (dd, *J* = 11.2,3.7 Hz, 1H),3.25 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H). LCMS *m/z* 251.1 $[M+H]^+$。

*步驟4.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3R,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**S9**)之合成*

【0332】 向N-[(3R,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯**C41** (86 mg，0.34 mmol)於20 mL MeOH中之懸浮液中，添加5%鈀/碳催化劑(20 mg)。使混合物經受氫化條件(50 psi H_2) 4 h。經由Celite®墊過濾，用MeOH及CH_2Cl_2洗滌，接著真空濃縮濾液，得到無需進一步純化即用於後續步驟中之羥基內醯胺**S9**。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 4.26 - 4.18 (m, 1H),3.42 (dd, *J* = 11.2, 3.9 Hz, 1H),3.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H),3.11 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H)。

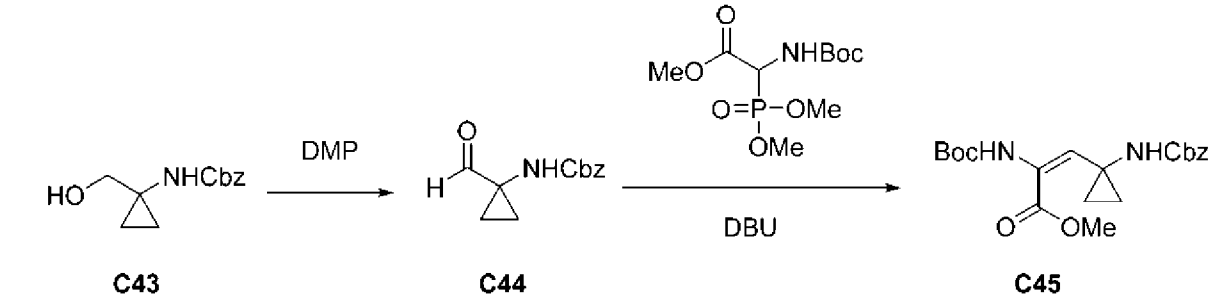
*步驟5.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3R,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**S10**)之合成*

【0333】 向N-[(3R,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯**C42** (15 mg，0.06 mmol)於MeOH(10 mL)中之懸浮液中，添加5%鈀

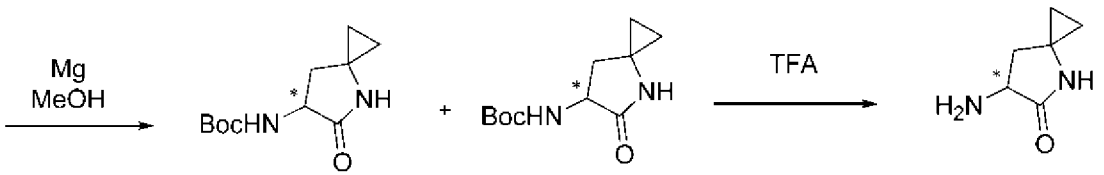
/碳催化劑(10 mg)。使混合物經受氫化條件(50 psi H_2) 4 h。經由Celite®墊過濾，用MeOH及CH_2Cl_2洗滌，接著真空濃縮濾液，得到無需進一步純化即用於後續步驟中之羥基內醯胺**S10**。

製劑S11

*6-胺基-4-氮雜螺[2.4]庚-5-酮(**S11**)*



C43 **C44** **C45**



C46 **C47** **S11**
(白C47)

*步驟1. N-(1-甲醯基環丙基)胺基甲酸苯甲酯(**C44**)之合成*

【0334】 在0℃下，向N-[1-(羥甲基)環丙基]胺基甲酸苯甲酯**C43** (7.8 g，35.3 mmol)於CH_2Cl_2 (160 mL)中之溶液中，添加Dess Martin高碘烷(22.4 g，52.9 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物3 h。完成後，反應物用飽和$NaHCO_3$ (100 mL)與硫代硫酸鈉溶液(100 mL)之混合物淬滅。混合物用CH_2Cl_2萃取，且經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。藉由矽膠層析(溶離液：15% EtOAc/己烷)純化，得到呈淡黃色固體狀之產物(7.5 g，78%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 2H). LCMS *m/z* 220.0 $[M+H]^+$。

*步驟2. (Z)-3-[1-(苯甲氧基羰基胺基)環丙基]-2-(第三丁氧羰基胺基)丙-2-烯酸甲酯(**C45**)之合成*

【0335】 向N-(1-甲醯基環丙基)胺基甲酸苯甲酯**C44** (7.5 g，34.2 mmol)於CH_2Cl_2 (350 mL)中之溶液中，添加N-Boc-2-膦醯基甘胺酸三甲酯(20.3 g，68.4 mmol)及DBU (10.4 g，10.2 mL，68.4 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液淬滅，且萃取至CH_2Cl_2 (2 × 100 mL)中。有機層經無水硫酸鈉乾燥且蒸發。藉由矽膠層析(溶離液：20% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之產物(10 g，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 4.99 (s, 2H),3.71 -3.68 (m,3H), 1.38 (d, *J* = 11.1 Hz, 9H), 1.02 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H). LCMS *m/z* 391.0 $[M+H]^+$。

*步驟3. N-(5-側氧基-4-氮雜螺[2.4]庚-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**C46**)及N-(5-側氧基-4-氮雜螺[2.4]庚-6-基)胺基甲酸第三丁酯(**C47**)之合成*

【0336】 向(Z)-3-[1-(苯甲氧基羰基胺基)環丙基]-2-(第三丁氧羰基胺基)丙-2-烯酸甲酯**C45** (14 g，35.9 mmol)於MeOH (140 mL)中之溶液中，添加Mg (8.7 g，358.6 mmol)，且在0℃下攪拌混合物4 h，接著在25℃下攪拌8 h。完成後，反應混合物用NH_4Cl溶液中和，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(溶離液：50% EtOAc/己烷)純化粗產物混合物，得到外消旋產物。藉由對掌性HPLC [Chiralpak IA管柱(21.0 × 250 mm)，5μ 移動相：正己烷/EtOH/二氯甲烷：50/25/25，流速：21.0 mL/min]純化，得到單一對映異構體**C46**及**C47**，兩者均呈白色固體狀。

【0337】 **C46**為第一溶離對映異構體(產量2 g，24%)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.15 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.74 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 227.0 $[M+H]^+$。

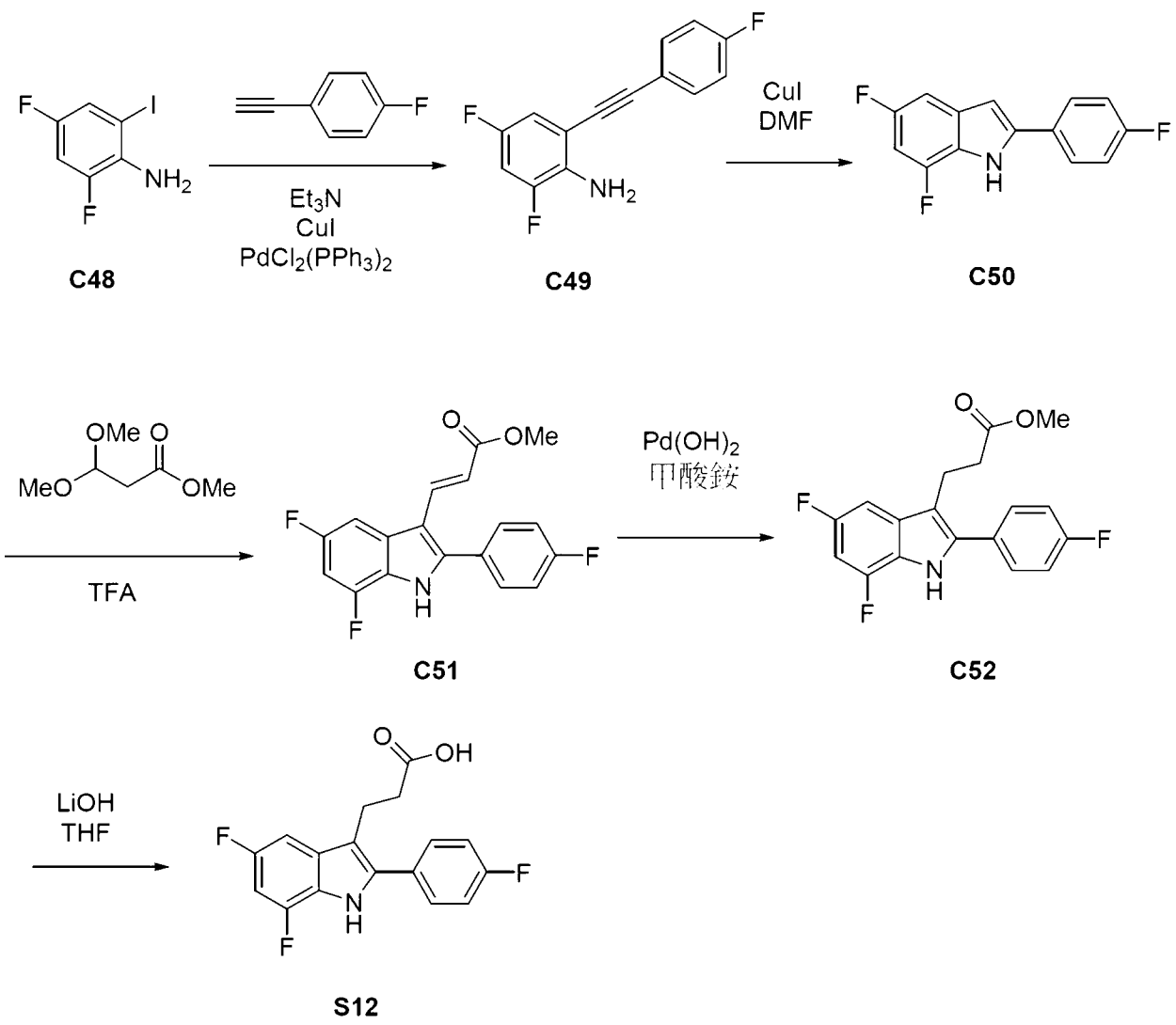
【0338】 **C47**為第二溶離對映異構體(2 g，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.15 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.81 - 0.59 (m, 2H), 0.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 227.0 $[M+H]^+$。

*步驟4. 6-胺基-4-氮雜螺[2.4]庚-5-酮鹽酸鹽(**S11**)之合成*

【0339】 向在0℃下之N-(5-側氧基-4-氮雜螺[2.4]庚-6-基)胺基甲酸第三丁酯**C47** (850 mg，3.8 mmol)於CH_2Cl_2 (8 mL)中之攪拌溶液中，添加TFA (12.8 g，8.9 mL，112.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。接著真空濃縮混合物。添加含4 M HCl之1,4-二噁烷(8 mL)，在室溫下攪拌30 min後，真空濃縮反應混合物。所得固體用醚洗滌，得到呈鹽酸鹽之產物(180 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s,3H), 8.39 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 2.31 (dd, *J* = 12.6, 10.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 12.7, 8.8 Hz, 1H), 0.86 - 0.84 (m, 1H), 0.77 - 0.74 (m, 1H), 0.72 - 0.66 (m, 2H). LCMS *m/z* 127.0 $[M+H]^+$。

製劑S12

*(3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸)(**S12**)*



*步驟1. 2,4-二氟-6-[2-(4-氟苯基)乙炔基]苯胺(**C49**)之合成*

【0340】 **方法A：Sonagashira偶合法.**向含有2,4-二氟-6-碘-苯胺 **C48** (134 g，525.5 mmol)之燒瓶中添加NEt_3 (1.3 L)，隨後添加DMF (250 mL)、1-乙炔基-4-氟-苯(83.5 g，695.1 mmol)、CuI (20.5 g，107.6 mmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (25 g，35.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。減壓移除溶劑且添加水(500 mL)。混合物用乙酸乙酯萃取，過濾且真空濃縮。產物混合物經由矽膠塞(溶離液：CH_2Cl_2)過濾，隨後經由第二矽塞(溶離液：30-40% EtOAc/庚烷)過濾。矽膠層析(梯度：0-20% EtOAc/庚烷)，得到呈淡黃色固體狀之產物(87 g，60%)。^{1}H NMR (300

MHz,$CDCl_3$) δ 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.71 (m, 1H), 4.15 (s, 2H). LCMS *m/z* 248.0 $[M+H]^+$。

*步驟2. 5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚(**C50**)之合成*

【0341】 **方法B：胺-炔環化法(CuI推動).**向2,4-二氟-6-[2-(4-氟苯基)乙炔基]苯胺**C49** (46 g，167.5 mmol)於DMF (600 mL)中之溶液中，添加CuI (1.9 g，10.0 mmol)，且在回流下加熱反應物。添加水(800 mL)且用MTBE萃取混合物。接著，混合物用飽和NaCl溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且接著真空濃縮，得到無需進一步純化即用於後續步驟中之產物(41 g，87%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.85 - 6.63 (m, 2H). LCMS *m/z* 248.0 $[M+H]^+$。

*步驟3. (E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯(**C51**)之合成*

【0342】 **方法C：還原烷基化法(TFA推動).** 向具有頂置式攪拌器之12 L燒瓶饋入5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚**C50** (300 g，1.2 mol)、CH_2Cl_2 (3 L)、3,3-二甲氧基丙酸甲酯(195 mL，1.4 mol)及TFA (300 mL，3.9 mol)。加熱反應物至回流持續4 h。添加額外CH_2Cl_2以便於攪拌。在冷卻至室溫後，過濾固體產物，用極少CH_2Cl_2洗滌且乾燥，得到產物(388 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 4H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.19 (ddd, *J* = 11.0, 9.7, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H),3.69 (s,3H). LCMS *m/z* 332.4 $[M+H]^+$。

*步驟4.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(**C52**)之合*

成

【0343】 方法D：$Pd(OH)_2$催化的轉移氫化.向在氮氣氛圍下之(E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯**C51** (80 g，236.5 mmol)於EtOH (1.5 L)中之懸浮液中，添加$Pd(OH)_2$ (6 g，20% w/w，8.5 mmol)及甲酸銨(160 g，2.5 mol)。在回流下加熱混合物~3 h，接著過濾以移除催化劑。真空濃縮濾液，得到不經進一步純化即使用之呈灰白色固體狀之產物(82 g，100%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 10.8, 9.4, 2.2 Hz, 1H),3.65 (s,3H),3.27 -3.04 (m, 2H), 2.75 - 2.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 334.3 $[M+H]^+$。

*步驟5.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**S12**)之合成*

【0344】 方法E：用LiOH進行之酯水解.向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯**C52** (217 g，651.1 mmol)於THF (1 L)及水(100 mL)中之溶液中，添加LiOH (67 g，2.8 mol)。在回流下加熱混合物2 h，且接著將其冷卻隔夜。藉由減壓濃縮移除THF，且添加水(大致1 L)。使混合物在冰浴上冷卻，且添加HCl (250 mL，11.7 M，2.9 mol)以將pH調整至~ 4。添加EtOAc (300 mL)，且用另外EtOAc (100 mL)萃取水層。經合併之有機萃取物經硫酸鈉(Na_2SO_4)乾燥，經由用EtOAc沖洗之矽膠塞過濾。真空濃縮濾液，得到橙色油(50-75 mL)。添加庚烷(~ 50 mL)，且將混合物冷凍在乾冰上。在攪動後，形成結晶固體。在冰浴上攪拌混合物，直至完成結晶過程為止。過濾固體，用庚烷洗滌且風乾，得到產物(208 g，96%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.77

(ddd, *J* = 10.8, 9.4, 2.2 Hz, 1H),3.26 -3.05 (m, 2H), 2.78 - 2.57 (m, 2H). LCMS *m/z* 320.0 $[M+H]^+$。

替代製劑S12

*步驟3. (E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯(**C51**)之合成*

【0345】在環境溫度下，向反應器中饋入5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚**C50** (4.0 kg，16.5 mol)、CH_2Cl_2 (37 L)及3,3-二甲氧基丙酸甲酯(2.6 L，18.1 mol)，隨後饋入TFA (3.9 L，51.0 mol)。加熱所得混合物至回流持續6 h。接著，將批料20℃，饋入正庚烷(2體積)且過濾。在45℃下真空乾燥濾餅，得到產物(~90%產率)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 4H), 7.55 - 7.39 (m, 2H), 7.18 (ddd, *J* = 11.1, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H),3.69 (s,3H). LCMS *m/z* 332.1 $[M+H]^+$。

*步驟4.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(**C52**)之合成*

【0346】在器皿中，(E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯**C51** (1.5 kg，9.06 mol)用THF (7 L)漿化。饋入$Pd(OH)_2$ (10 g，20% w/w，~50%水，0.014 mol)。混合物用N_2吹掃三次，接著用H_2吹掃一次，且用H_2將器皿加壓至50 psi。在20℃下攪動混合物，直至H_2停止溶解為止。在1.5 h之後，混合物用N_2 (×3)吹掃，且經由Solka-Floc過濾，使用THF (2體積)沖洗。在45℃下真空濃縮所得濾液(至1.5體積)，向其中饋入環己烷(1體積)且在45℃下再次濃縮(至1.5體積)。將漿液冷卻至15-20℃且過濾。接著，濾餅用冷環己烷(1體積)洗滌且在45℃下真空乾

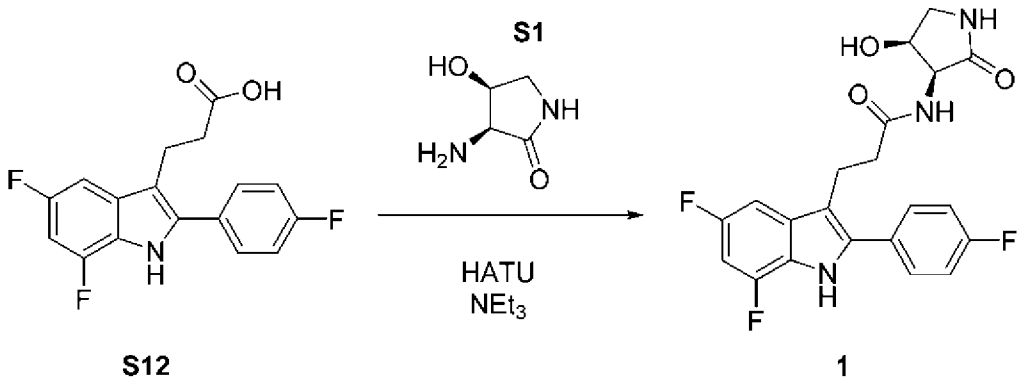
燥，得到產物(95%產率)。

*步驟5.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**S12**)之合成*

【0347】 向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯**C52** (9 kg，27 mmol)於2-MeTHF (54 L，6體積)及MeOH (8.1 L，0.9體積)中之混合物中，饋入20% KOH (2當量，54 mol)。在35℃下攪拌混合物6 h。接著，將混合物真空蒸餾至27 L (3體積)且冷卻至10-15℃。饋入水(7.5 L)及2-MeTHF (16 L)，且用6 M HCl將所得雙相混合物之pH調整至pH ~2。將溫度調整至20℃且分離各相。有機相用水(15 L)洗滌，經由celite®過濾，用2-MeTHF (18 L，2體積)沖洗且真空濃縮至18 L (2體積)。饋入18 L (2體積)正庚烷，且再次真空濃縮批料至18 L (3體積)。再一次重複此循環且接種批料。饋入16 L (1.8體積)正庚烷，且將溫度調整至20℃。攪拌漿液2 h，過濾，且用2 × 18 L (2 × 2體積)正庚烷洗滌濾餅。在45℃下真空乾燥濾餅，得到所需產物(90%產率)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.7, 5.4, 2.8 Hz, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 11.3, 9.4, 2.2 Hz, 1H),3.91 -3.69 (m, 4H),3.28 -3.07 (m, 2H), 2.79 - 2.53 (m, 2H), 2.00 - 1.74 (m,3H). LCMS *m/z* 320.4 $[M+H]^+$。

化合物1

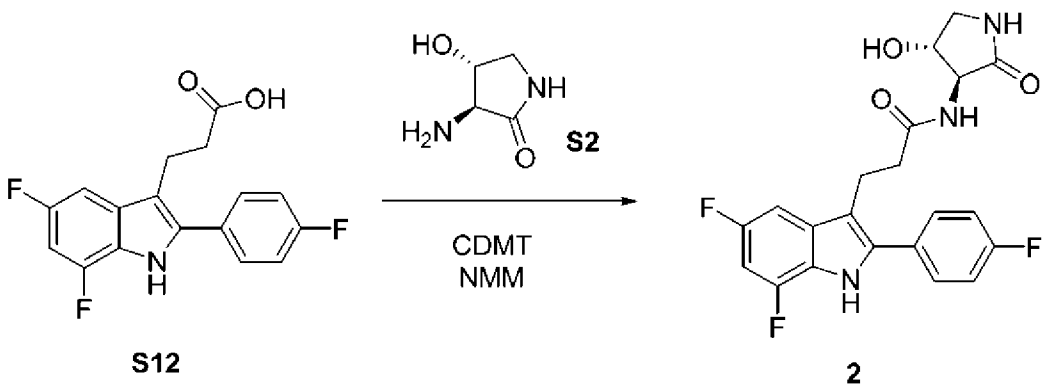
*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**1**)*



【0348】 **方法F：與HATU之醯胺偶合.** 向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺**S1**於DMSO (1 mL)中之溶液中，添加3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**S12** (25 mg，0.08 mmol)、HATU (33 mg，0.09 mmol)及NEt_3 (30 μL，0.22 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。接著，藉由逆相層析(C18管柱；梯度：$MeCN/H_2O$ + 0.2%甲酸)來純化混合物，得到產物(6 mg，40%)。^1H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.68 (ddd, *J* = 9.2, 5.1, 2.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.19 (m,3H), 6.75 (ddt, *J* = 11.4, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1H),3.65 -3.57 (m, 1H),3.26 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H),3.20 -3.08 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.1 $[M+H]^+$。

化合物2

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**2**)*



*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**2**)之合成*

【0349】 方法G：與CDMT進行醯胺偶合. 向具有電磁攪拌器、溫度探針及氮氣入口之2 L 3頸RB燒瓶中，饋入含3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**S12** (90.5 g，283.5 mmol)及(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮**S2** (39.9 g，343.6 mmol)之DMF (1.65 L)，且攪拌15分鐘。添加CDMT (61.1 g，348 mmol)。接著在冰浴上將混合物冷卻至~2℃。在20分鐘內，逐滴添加N-甲基嗎啉(131 mL，1.2 mol)，且在30℃下加熱混合物隔夜。將反應混合物添加至大致4.5 L冰水中，且用EtOAc (1.2 L × 4)萃取。經合併之有機層用1.2 L 1 M HCl (×3)洗滌，且接著用水(1.2 L)及鹽水(1.2 L)洗滌。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物經由矽膠塞(1.8 L矽膠)洗滌，用含25% EtOAc之二氯甲烷(8 L)進行第一溶離以移除雜質，隨後用熱EtOAc (8 L)溶離以溶離出產物。真空濃縮EtOAc濾液。接著，添加TBME (400 mL)，且攪拌混合物隔夜。過濾所得固體，得到呈白色固體狀之產物(62 g，52%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.29 - 7.13 (m,3H), 6.73 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.20 -3.04 (m,3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$。

旋光度：$[\alpha]_D^{20.7}$ = -14.01 (*c* = 1.0，10 mg於1 mL MeOH中)。

化合物(2)之合成之替代程序

*步驟1. (E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯(**C51**)之合成*

【0350】 在22℃下，攪動5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚**C50** (100 g，1.0當量)於二氯甲烷(850 mL，8.5體積)中之溶液。饋入3,3-二甲氧基丙酸甲酯(63 mL，1.1當量)，隨後饋入三氟乙酸(96 mL，3.1當量)，其之後用二氯甲烷(25 mL，0.25體積)沖洗。將批料加熱至38℃且在彼溫度下攪拌。在4 h之後，將批料冷卻至22℃且饋入正庚烷(200 mL，2體積)。在22℃下攪拌混合物不少於1 h。過濾漿液，且反應器及濾餅用正庚烷(1 × 2體積(200 mL)及1 ×3體積(300 mL))洗滌。在45℃下，在氮氣排放下，真空乾燥所得固體，得到產物**C51** (127.7 g，95%產率)。

*步驟2.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(**C52**)之合成*

【0351】 向氫化器中饋入(E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯**C51** (100.4 g，1.0當量)，隨後饋入$Pd(OH)_2/C$ (0.014當量)。密封器皿，且用N_2進行三個真空/吹掃循環。使用殘餘真空饋入2-MeTHF (2000 mL，20體積)，且在22℃下攪拌所得混合物。密封器皿，且用N_2進行三個真空/吹掃循環，隨後用氫氣(H_2)進行一個真空吹掃循環。將溫度調整至22℃，且用20 psi H_2對器皿進行加壓。在22℃下攪動混合物4 h。用氮氣(N_2)進行三個真空/吹掃循環。批料經由Hyflo®墊過濾，且用2-MeTHF (2 ×300 mL，2 ×3體積)沖洗濾餅。將經合併之濾液置放於真空下，且在≤45.0℃下蒸餾至2.0至3.0總體積。將批料溫度調整至22℃，且在至少1 h內向器皿中饋入正庚烷(1000 mL，10體積)。施加真空，且在≤45.0℃下蒸餾濾液至3.5至4.5總體積。將漿液冷卻至22℃，且攪拌不少於1 h。過濾漿液，且用正庚烷(1 × 1體積(100 mL)及1 × 0.5體積(50 mL))洗滌濾餅。在45℃下，在氮氣排放下真空乾燥固體，得到產物

C52 (91.9 g，91%產率)。

*步驟3.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**S12**)之合成*

【0352】 在22℃下攪動3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯**C52** (80.0 g，1.0當量)及2-MeTHF (480 mL，6體積)之混合物，且用甲醇(72 mL，0.9體積)處理。在大致20 min內，饋入KOH (27.1 g，2.0當量)於水(107 mL，1.3體積)中之溶液。將所得混合物加熱至35℃之內部溫度，且攪拌3 h。將溫度調整至22℃。施加真空，且在≤45℃下蒸餾混合物至3.0總體積。將內部溫度調整至12℃。接著，向混合物中饋入水(64 mL，0.8體積)及2-MeTHF (304 mL，3.8體積)。在劇烈攪動下，將6 N HCl (75 mL，0.9體積)緩慢饋入混合物中，直至批料達到pH <3為止。將內部溫度調整至22℃，且攪拌雙相混合物不少於0.5 h。終止攪拌，且分離各相不少於0.5 h。移除下層水相。在22℃下，向反應器中饋入水(160 mL，2體積)，且攪拌雙相混合物不少於0.5 h。終止攪拌，且在不少於0.5 h內分離各相。移除下層水相，且批料經由Hyflo®墊過濾。反應器及濾餅用2-MeTHF (160 mL，2體積)沖洗。施加真空，且在≤40.0℃下蒸餾經合併之濾液至2-3總體積。向器皿中饋入正庚烷(160 mL，2體積)，施加真空且在≤40.0℃下蒸餾濾液至2總體積(額外重複一次此步驟)。接著，向混合物中饋入額外正庚烷(144 mL，1.8體積)。將內部溫度調整至40℃且攪拌不少於2 h。在最小5 h內將內部溫度調整至22℃，且攪拌不少於16小時。過濾漿液。用正庚烷(3 × 40 mL，3 × 0.5體積)洗滌濾餅。在45℃下，在氮氣排放下真空乾燥固體，得到產物**S12** (72.6 g，95%產率)。

*步驟4.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**2**)之合成*

【0353】 攪動**S12** (50.0 g，1.0當量)、(3S,4R)-3-胺基-4-羥基吡咯啶-2-酮鹽酸鹽**S2** (25.1 g，1.05當量)及CDMT (30.3 g，1.1當量)於DMF (250 mL，5體積)中之混合物，且將其冷卻至0℃。在不少於1 h內，向反應器中饋入NMM (60 mL，3.5當量)，同時將內部溫度維持在≤5℃下。在~5℃下攪拌批料不少於1 h。在至少1 h內將批料升溫至22℃，且在22℃下攪拌16 h。將批料冷卻至0℃。饋入水(250 mL，5體積)，同時將內部溫度保持在<20℃。向混合物中饋入EtOAc/IPA之90/10混合物(1000 mL，20體積)。接著，饋入6 N HCl (40 mL，0.8體積)，同時將內部溫度維持在<10℃，直至達成pH ~1-3為止。將內部溫度調整至22℃，且攪拌雙相混合物不少於0.5 h。終止攪拌，且分離各相不少於0.5 h。移除下層水相。在22℃下，用EtOAc/IPA之90/10混合物(2 × 250 mL，2 × 5體積)反萃取水層。藉由對於每一次洗滌，混合不少於0.5 h且沈降不少於0.5 h，在22℃下，經合併之來自萃取之有機相用水(5 × 500 mL，5 × 10體積)洗滌。對批料進行過濾處理。施加真空，且在<50℃下蒸餾有機相至9.5-10.5總體積。向混合物中饋入EtOAc (500 mL，10體積)，施加真空且在<50℃下蒸餾有機相至9.5-10.5總體積(另外重複此步驟一次)。向混合物中饋入EtOAc (300 mL，6體積)及正庚烷(200 mL，4體積)。將所得漿液加熱至50℃且攪拌不少於17 h。接著，在2 h內將混合物冷卻至22℃，且攪拌不少於1 h。過濾漿液。用1:1 EtOAc/正庚烷(2 × 150 mL，2 ×3體積)洗滌濾餅。在≤45℃下，在氮氣排放下真空乾燥固體，得到**化合物2** (52.6 g，80%產率)。

化合物2之再結晶

【0354】 向反應器中饋入化合物2 (37.6 g，1.0當量)，隨後饋入

IPA/水之3:1混合物(240 mL，6.4體積)。將漿液加熱至75℃之內部溫度。將批料冷卻至55℃之內部溫度，且在彼溫度下攪拌至少0.5 h。該批料用0.5 wt%之先前產生的化合物2批料(呈3:1 IPA/水混合物之懸浮液(4 mL，0.1體積))接種。在55℃下攪拌混合物不少於1.5 h。在5 h之最小時段內添加水(218 mL，5.8體積)，同時將溫度維持在55℃下。在不少於5 h內，將漿液冷卻至22℃，且攪拌不少於2 h。過濾漿液。用2:3 IPA/水(2 × 114 mL，2 ×3體積)洗滌濾餅。在≤45℃下，在氮氣排放下真空乾燥固體，得到**化合物2** (34.5 g，92%產率)。

化合物2之形式A

【0355】 向反應器中饋入12.3 kg化合物**2**，隨後饋入2-丙醇/水之3:1混合物。起始攪動，且將混合物加熱至75℃以達成完全溶解。在1小時內將混合物冷卻至55℃，且在彼溫度下攪動30分鐘。繼續攪動1.5小時。在55℃下，在5 h內饋入水(5.8體積)，其後在6小時內將混合物冷卻至22℃。在22℃下攪動混合物2小時，接著真空過濾。所得濕濾餅用2-丙醇/水之3:1混合物(2.74體積× 2)洗滌，且真空抽吸乾燥。在45℃下，在氮氣排放下進一步真空乾燥濕濾餅，得到11.2 kg形式A。

化合物2之水合物形式A

【0356】 向200 mg化合物**2**中饋入10 mL水。將漿液冷卻至5℃且進行攪拌。在攪拌3天之後，觀測到水合物A。

化合物2形式A之水合物形式B

【0357】 向1 g化合物**2**中饋入50 mL水。將漿液冷卻至5℃且進行攪拌。在攪拌18小時之後，觀測到水合物B。

化合物2形式A之水合物形式C

【0358】 將化合物2於MeOH中之溶液密封至具有水蒸氣之系統中，使得氣相與溶液相互作用。分離沈澱且分析為水合物形式C。

化合物2形式A之水合物形式D

【0359】 在分離固體且進行分析之前，在50℃下將形式A之懸浮液磁力攪拌於EtOH中2~5天。所得固體為水合物形式D。

化合物2形式A之水合物形式E

【0360】 化合物**2**於MeOH中之澄清溶液使用具有3~4個小孔之封口膜封蓋，且保持在室溫下，使得溶劑緩慢蒸發。所得形式為水合物形式E。

化合物2形式A之水合物形式F

【0361】 以0.1℃/min之速率，將化合物**2**於ACN中之飽和溶液自50℃冷卻至5℃。在分離及分析之前，將沈澱在5℃下進行平衡。所得固體為水合物形式F。

化合物2形式A之MTBE溶劑合物

【0362】 向化合物**2**於MeOH中之澄清溶液中添加MTBE。在分離及分析之前，在RT/5℃下攪拌沈澱。所得固體為MTBE溶劑合物。

化合物2形式A之DMF溶劑合物

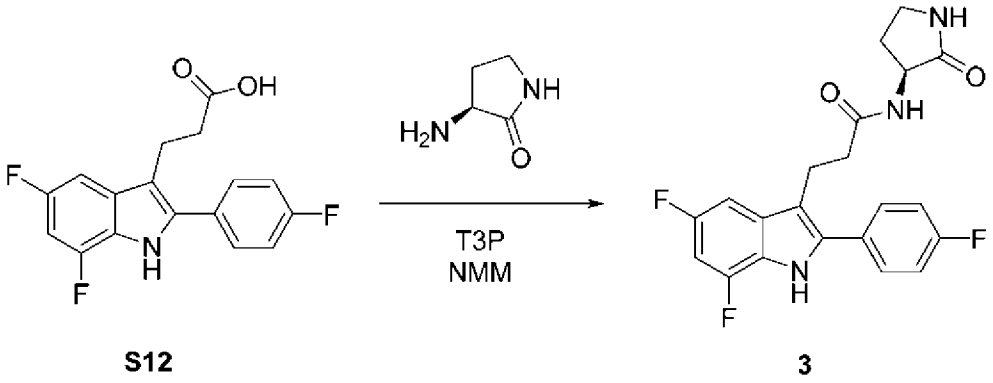
【0363】 向化合物**2**於DMF中之澄清溶液中添加水。在分離及分析之前，在RT/5℃下攪拌沈澱。所得固體為DMF溶劑合物。

化合物2形式A之非晶形式

【0364】 藉由對化合物**2**於95:5 w/w丙酮:水中之溶液(在~ 7%固體負荷下)進行噴霧乾燥，來製備非晶形式。

化合物3

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**3**)*



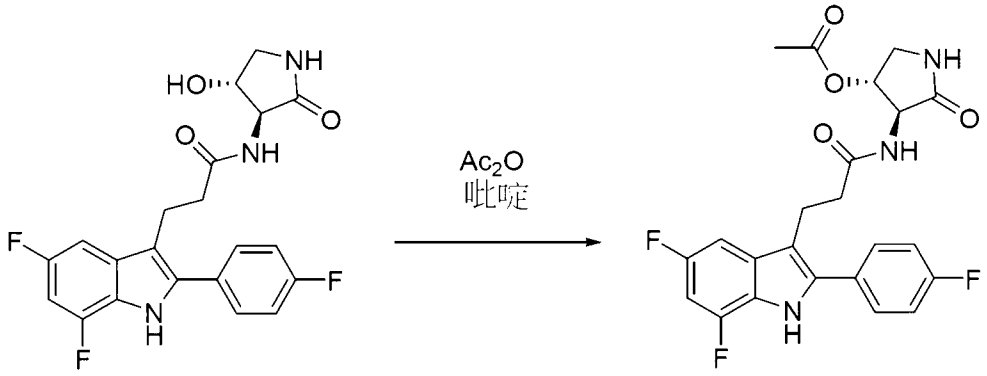
S12 **3**

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺之合成(**3**)*

【0365】 方法H：與T3P醯胺偶合. 向3 L燒瓶中饋入3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**S12** (41 g，128.4 mmol)、(3S)-3-胺基吡咯啶-2-酮(16.5 g，164.8 mmol)、4-甲基嗎啉(48 mL，436.6 mmol)及DMF (450 mL)。添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物溶液(92 mL，50% w/w，154.5 mmol)，且在室溫下攪拌反應物24 h。反應物用水(2 L)稀釋，且過濾出所得沈澱且真空乾燥，得到茶色固體，接著自熱EtOH (2 L)再結晶，得到產物(43.9 g，84%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 11.7, 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.28 (dt, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H),3.16 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 2H),3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.27 (ddt, J = 12.6, 8.5, 4.2 Hz, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 1H).LCMS m/z 402.4 $[M+H]^+$。

化合物4

乙酸[(3R,4S)-4-[3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙醯基胺基]-5-側氧基-吡咯啶-3-基酯](4)



2 4

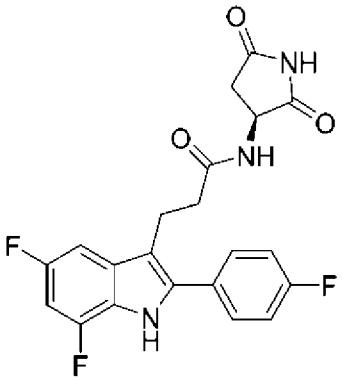
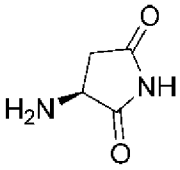
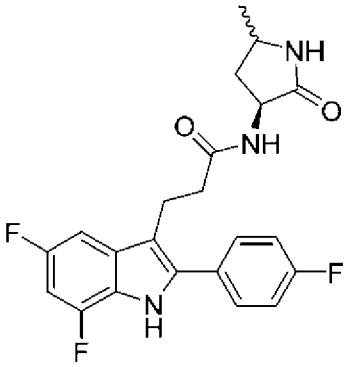
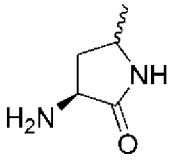
乙酸[(3R,4S)-4-[3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙醯基胺基]-5-側氧基-吡咯啶-3-基酯](4)之合成

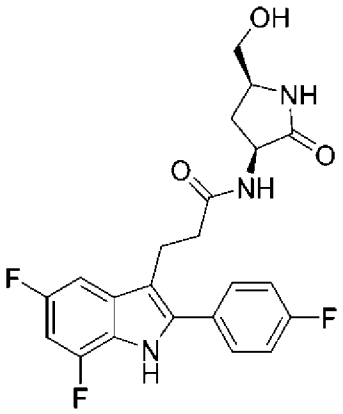
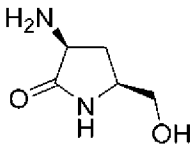
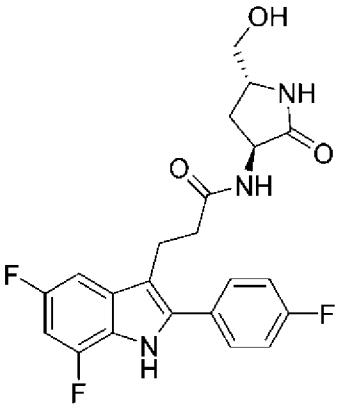
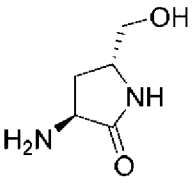
【0366】 向含3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺**2** (25 mg，0.06 mmol)之CH_2Cl_2 (1 mL)中，添加吡啶(1 mL，12.36 mmol)及Ac_2O (100 μL，1.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。真空濃縮反應物且藉由逆相層析來純化，得到產物(21 mg，76%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.64 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.01 (m,3H), 6.63 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 5.13 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 5.9 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H),3.67 (dd, *J* = 10.5, 7.9 Hz, 1H),3.19 -3.10 (m, 1H),3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 2H), 1.94 (s,3H). LCMS *m/z* 460.0 $[M+H]^+$。

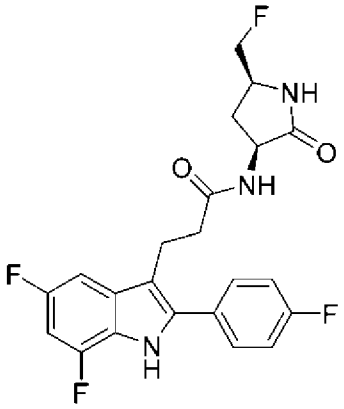
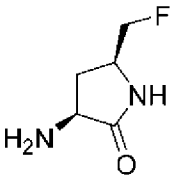
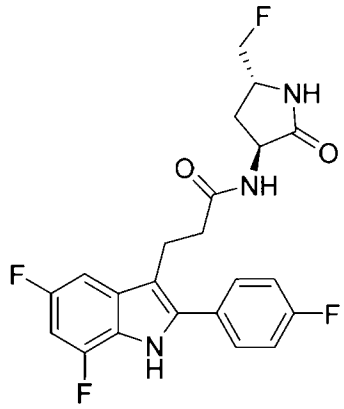
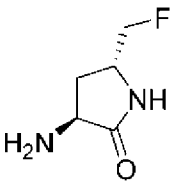
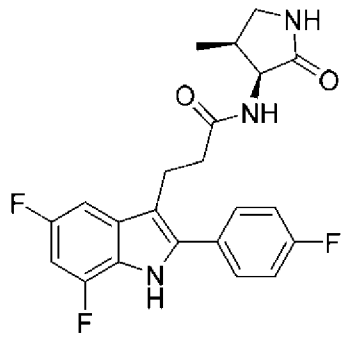
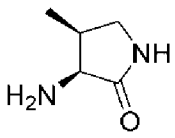
化合物5-17

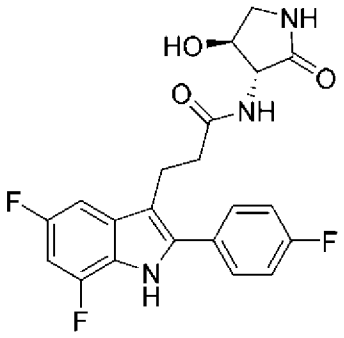
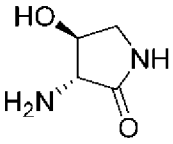
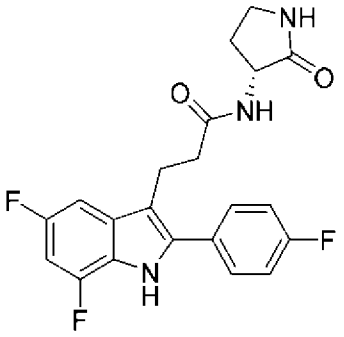
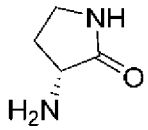
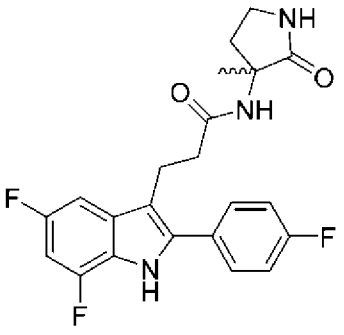
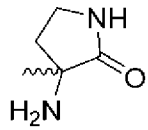
【0367】 使用適當試劑，及使用如關於化合物**1-3**所描述之醯胺形成法(使用偶合劑，諸如HATU、CDMT或T3P)，以單一步驟由中間物**S12**製備化合物**5-17** (參見表2)。藉由上文所描述或獲自商業來源之方法來製備胺。在表2及隨附腳註中標示方法的任何修改。

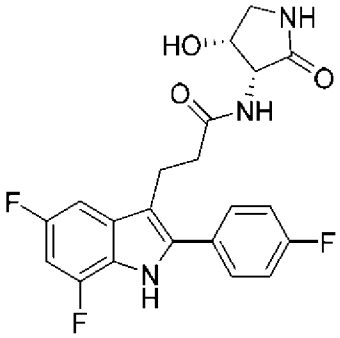
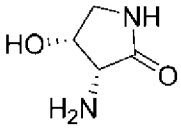
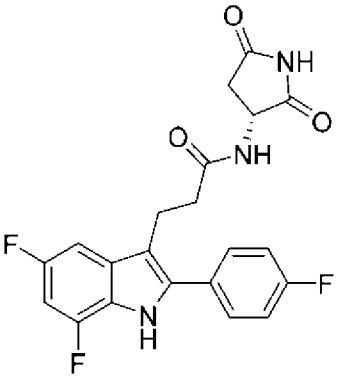
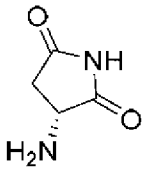
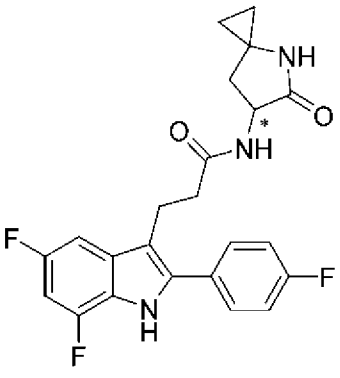
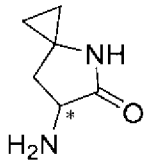
表2.化合物5-17之製備方法、結構及物理化學資料

化合物	*產物*	*胺試劑*	*胺偶合方法*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
5			方法F.[1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.6, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H),3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 17.6, 9.3 Hz, 1H), 2.46 - 2.32 (m,3H). LCMS *m/z* 416.1 [M+H]$^+$。
6			方法F.[1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.69 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 10.2, 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (dt, *J* = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.7, 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H),3.07 - 2.84 (m,3H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.21 (q, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz,3H). LCMS *m/z* 446.3 [M+H]$^+$。

化合物	*產物*	*胺試劑*	*胺偶合方法*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
7		 **S4**	方法F.[1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.6, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H),3.02 - 2.92 (m,3H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H). LCMS *m/z* 416.3 [M+H]$^+$。
8		 **S5**	方法F.[1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.7, 9.9, 2.3 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H),3.34 (s, 1H),3.02 - 2.93 (m,3H), 2.55 (s, 14H), 2.43 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 2H), 2.16 (dd, *J* = 12.7, 9.0 Hz, 1H), 1.77 (dt, *J* = 12.5, 9.0 Hz, 1H). LCMS *m/z* 432.0 [M+H]$^+$。

化合物	*產物*	*胺試劑*	*胺偶合方法*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
9		 **S6**	*方法F.*[1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.6, 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.13 (m, 4H),3.75 (d, *J* = 20.9 Hz, 1H),3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H). LCMS *m/z* 434.0 [M+H]$^+$。
10		 **S7**	*方法F.*[1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.6, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H),3.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H),3.71 (s, 1H),3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.44 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H). LCMS *m/z* 434.0 [M+H]$^+$。
11		 **S8**	*方法F.*[1]	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.53 (m, 2H), 7.38 - 7.11 (m,3H), 6.74 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 1H),3.40 (dd, *J* = 9.8, 8.0 Hz, 1H),3.17 (ddd, *J* = 8.9, 6.2, 1.4

化合物	產物	胺試劑	胺偶合方法	^{1}H NMR；LCMS *m/z* $[M+H]^+$
				Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.39 - 2.19 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz,3H). LCMS *m/z* 416.3 $[M+H]^+$。
12		 **S9**	*方法F.*[1]	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.30 - 7.15 (m,3H), 6.75 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 7.6, 6.9 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.58 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.21 - 2.98 (m,3H), 2.68 - 2.46 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.0$[M+H]^+$.
13			*方法F.*[1]	^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.67 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 1H),3.39 (dd, *J* = 9.6,3.8 Hz, 2H),3.19 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 2.78 (tt, *J* = 8.5,3.9 Hz, 1H), 2.56 (td, *J* = 7.6,3.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 402.2 $[M+H]^+$。
14			*方法F*[1]	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.71 - 7.48 (m, 2H), 7.31 - 7.07 (m,3H), 6.79 - 6.60 (m, 1H),3.38 (td, *J* = 9.8, 2.4 Hz, 1H),3.28 -3.22 (m, 1H),3.15 -3.01 (m, 2H), 2.61 - 2.38 (m,3H), 1.95 (ddd, *J* = 12.7, 7.6, 2.4 Hz,

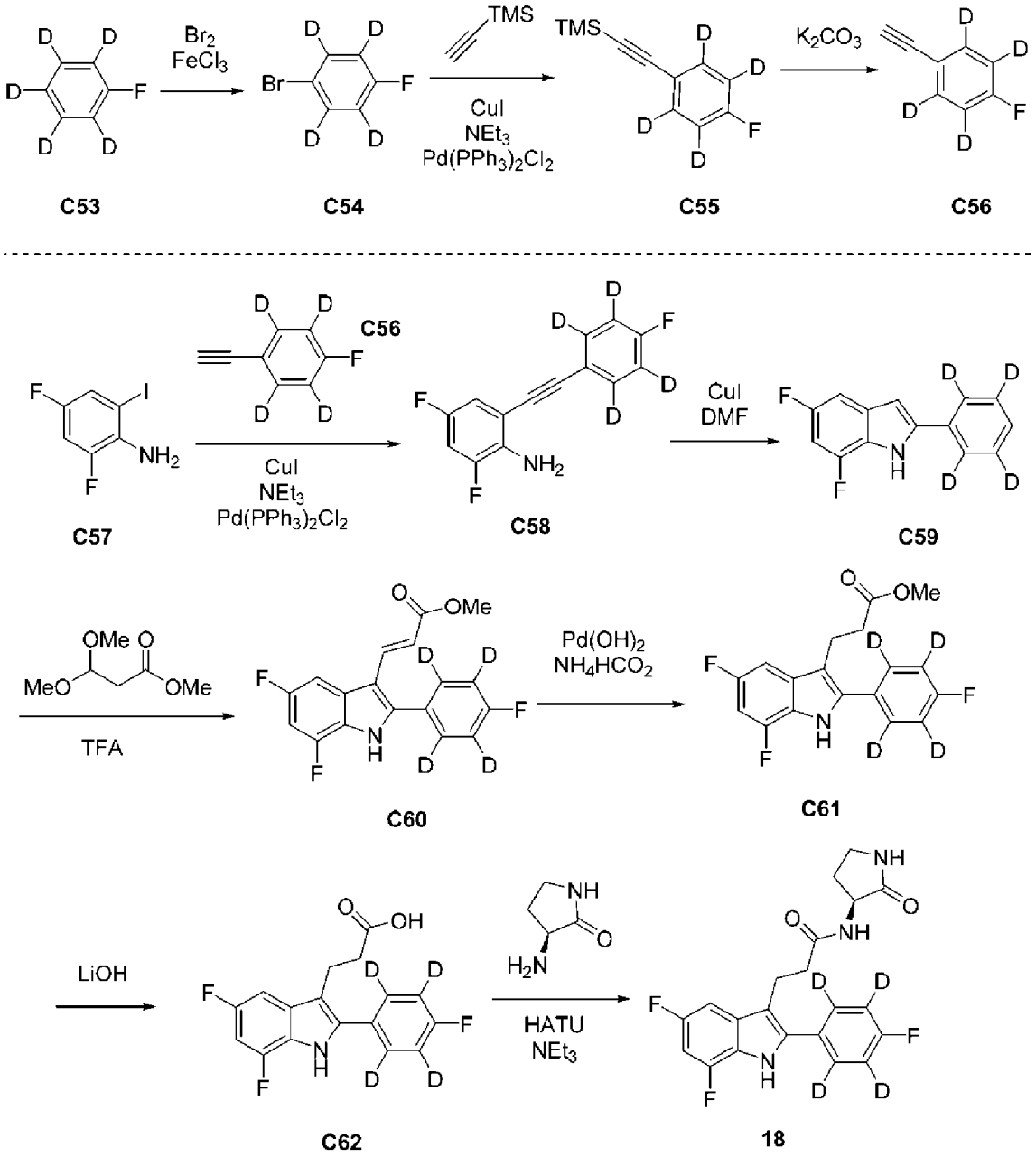
化合物	產物	胺試劑	胺偶合方法	^{1}H NMR；LCMS *m/z* $[M+H]^+$
				1H), 1.30 (s,3H). LCMS *m/z* 416.1 $[M+H]^+$。
15		 **S10**	*方法1*	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.25 (td, *J* = 9.0, 2.3 Hz,3H), 6.74 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H),3.61 (dd, *J* = 11.3, 4.0 Hz, 1H),3.26 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H),3.23 -3.05 (m, 2H), 2.77 - 2.59 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.1 $[M+H]^+$
16			*方法F1*	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.71 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.6, 9.6, 2.1 Hz, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 9.1, 7.5, 5.5 Hz, 1H),3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 17.6, 9.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 2H). LCMS *m/z* 416.2 [M+H]+。
17			*方法F1*	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.6, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.45 (dd, *J* =

化合物	*產物*	*胺試劑*	*胺偶合方法*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
				9.3, 6.7 Hz, 2H), 2.09 (dd, *J* = 12.4, 8.8 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 12.4, 10.1 Hz, 1H), 0.77 (dt, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 0.67 (dt, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 0.55 (ddt, *J* = 21.1, 9.9, 6.0 Hz, 2H).LCMS *m/z* 428.0 $[M+H]^+$。

1.藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：10-100% MeCN/H_2O + 0.2%甲酸。

化合物18

*(S)-3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)-N-(2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(**18**)*



*步驟1. 1-溴-4-氟苯-2,3,5,6-d_4 (**C54**)之合成*

【0368】在18-20℃下，向1-氟苯-2,3,4,5,6-d_{5C} **53** (20 g，200 mol，1當量)及$FeCl_3$ (0.6 g，3.7 mmol，0.02當量)於CH_2Cl_2 (40 mL)中之溶液中，逐滴添加溴(34.8 g，218 mmol，1.1當量)於CH_2Cl_2 (40 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1.5 h之後，混合物用水(3 × 50 mL)、硫代硫酸鈉溶液(0.72 M，50 mL)及額外水(50 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。將以相同方式處理之小規模輪次之此反應物(5 g 1-氟苯-2,3,4,5,6-

d_5)合併，以進行蒸餾，以移除溶劑。在常壓蒸餾下蒸發經合併之有機層以移除二氯甲烷，且接著蒸餾，得到呈無色油狀之產物(33.3 g，75%產率，沸點150-152℃)。

*步驟2.((4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)乙炔基)三甲基矽烷(**C55**)*

【0369】 在室溫下，向1-溴-4-氟苯-2,3,5,6-d_4C **54** (33.3 g，186.0 mmol，1當量)於NEt_3 (310 mL)中之混合物中，添加(三甲基矽烷基)乙炔(32.9 mL，232.5 mmol，1.3當量)、碘化亞銅(I) (3.5 g，18.6 mmol，0.1當量)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (6.5 g，9.3 mmol，0.05當量)。混合物用氮氣吹掃10分鐘，接著在70-80℃下攪拌18 h。在冷卻至室溫之後，混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，經由celite®過濾，該celite®用EtOAc (2 × 100 mL)洗滌。在30℃下減壓濃縮濾液，得到隨後使用之呈深棕色油狀之產物(45.3 g)。

*步驟3. 1-乙炔基-4-氟苯-2,3,5,6-d_4(**C56**)*

【0370】 在室溫下，向((4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)乙炔基)三甲基矽烷**C55** (45.3 g，186 mmol，1當量)於MeOH (620 mL)中之混合物中，添加碳酸鉀(128.5 g，930 mmol，5當量)。在室溫下攪拌混合物2 h。混合物經由celite®過濾，該celite®用MeOH (50 mL)及己烷(3 × 50 mL)洗滌。用水(2000 mL)稀釋濾液且進行分離。用己烷(3 × 500 mL)萃取水層。經合併之有機層用水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮(50毫巴，5℃)，得到呈深色油狀之產物(30 g，理論產量23.09 g)。(**注意**：1-乙炔基-4-氟苯-2,3,5,6-d_4為揮發性的，且將其與其他溶劑(MeOH，己烷)在減壓下或在常壓下共蒸餾。粗1-乙炔基-4-氟苯-2,3,5,6-d_4C **56**無需管柱純化即用於下一步驟中，以便使在溶劑蒸發期間的損失降至最低。)

*步驟4. 2,4-二氟-6-((4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)乙炔基)苯胺(**C58**)*

【0371】 粗2,4-二氟-6-碘苯胺**C57** (59.7 g，58%純度，135.8 mmol，1當量)及粗1-乙炔基-4-氟苯-2,3,5,6-d4 C56 (28.1 g，60%純度，135.80 mmol，1當量)於NEt_3 (550 mL)中之混合物，用氮氣吹掃10分鐘。添加CuI (5.2 g，27.2 mmol，0.2當量)及$Pd(PPh_3)Cl_2$ (9.5 g，13.6 mmol，0.1當量)。在室溫下攪拌混合物20 h，且接著在40℃下減壓濃縮混合物。矽膠(800 g矽膠，乾燥負載，每一次用0至10%二氯甲烷/庚烷之梯度溶離)純化殘餘物兩次，得到無需進一步純化即用於後續步驟中之呈棕色固體狀之產物**C58** (40.5 g)。(此材料仍含有一些未反應之2,4-二氟-6-碘苯胺(40%，基於LCMS))。

*步驟5. 5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚(**C59**)*

【0372】 2,4-二氟-6-((4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)乙炔基)苯胺**C58** (39.5 g，60%純度，157.2 mmol，1當量)於DMF (400 mL)中之溶液，用氮氣吹掃10分鐘。添加CuI (3.0 g，15.7 mmol，0.1當量)，且混合物用氮氣吹掃額外10分鐘。在145℃加熱混合物20 h且冷卻至室溫。在60℃下減壓濃縮混合物以移除大部分DMF。殘餘物用水(500 mL)及第三丁基甲基醚(300 mL)稀釋。混合物經由Celite®過濾，該Celite®用第三丁基甲基醚(100 mL)洗滌。分離濾液之各層，且用第三丁基甲基醚(2 ×200 mL)萃取水層。經合併之有機層用飽和鹽水(500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在40℃下減壓濃縮。藉由矽膠層析(梯度：0-10% EtOAc/庚烷)純化，得到呈橙-棕色固體狀之5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚(19 g，80%產率)。

步驟6. (E)-3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙烯

*酸甲酯(**C60**)*

【0373】 在室溫下，向5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚**C59** (19.0 g，75.6 mmol，1當量)於CH_2Cl_2 (300 mL)中之溶液中，添加3,3-二甲氧基丙酸甲酯(11.8 mL，83.2 mmol，1.1當量)及TFA (31.9 mL，415.9 mmol，5.5當量)。在回流2.5 h之後，將反應物冷卻至室溫，過濾固體且用CH_2Cl_2 (2 × 20 mL)洗滌，得到呈灰色固體狀之(E)-3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸甲酯(21.2 g，84%產率)。

*步驟7及8.3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙酸(**C62**)*

【0374】 (E)-3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸甲酯**C60** (21.2 g，63.2 mmol，1當量)於EtOH (無水乙醇(200 proof，400 mL)中之混合物用氮氣吹掃15分鐘。添加20%氫氧化鈀/碳(2.12 g，10重量%)及甲酸銨(42.4 g，672.4 mmol，10.6當量)。混合物用氮氣吹掃額外20分鐘，接著在回流下加熱5小時。以相同方式處理較小規模批料之(1.28 g (E)-3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸甲酯)，且將兩個批料合併以用於處理。在60℃下，混合物經由celite®過濾，且濾餅用EtOH (2 × 100 mL)洗滌。在40℃下減壓濃縮濾液，得到產物**C61** (21 g，93%產率)。向3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙酸甲酯**C61** (20 g，59.3 mmol，1當量)於THF (300 mL)及水(60 mL)中之混合物中，添加LiOH (2.85 g，118.6 mmol，2當量)。在室溫下攪拌20 h之後，用1M HCl溶液(125 mL)將反應物調整至pH3且減壓濃縮，以移除THF。殘餘物用CH_2Cl_2 (3 ×300 mL)萃取，且經

合併之有機層用飽和鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在40℃下減壓濃縮，得到呈淺黃色固體狀之產物(19.8 g，97%產率)。

*步驟9. (S)-3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)-N-(2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(**18**)*

【0375】 向3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙酸 **C62** (18.8 g，58.2 mmol，1當量)於DMF (300 mL)中之溶液中，添加HATU (35.4 g，93.1 mmol，1.6當量)及NEt_3 (20.3 mL)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。添加(S)-3-胺基吡咯啶-2-酮(7.0 g，69.8 mmol，1.2當量)，且在室溫下攪拌所得混合物4 h。添加水(600 mL)且用EtOAc (3 × 500 mL)萃取混合物。經合併之有機層用飽和鹽水(400 mL)洗滌，過濾且在40℃下減壓濃縮。藉由矽膠層析(溶離液：0至10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到呈灰白色固體狀之產物(26.0 g)。此材料用2-丙醇(250 mL)再結晶，得到呈灰白色固體狀之產物(20 g，95%純度，85%產率)。

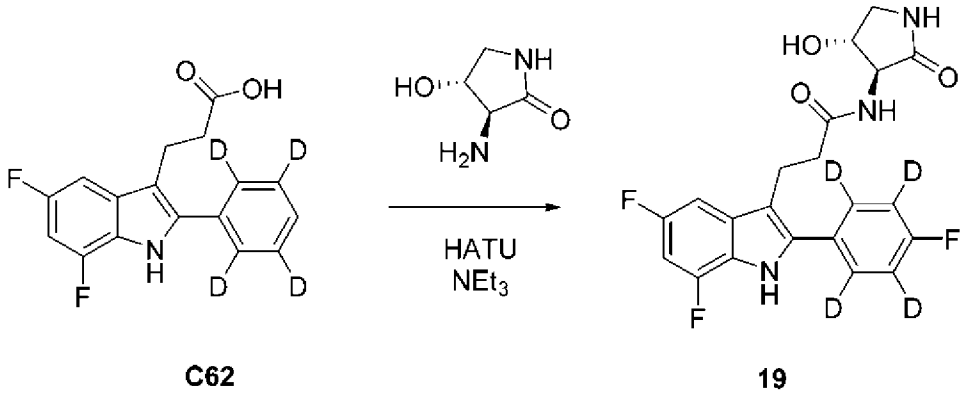
*(S)-3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)-N-(2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(**18**)之額外純化。*

【0376】 藉由矽膠層析(×3) (梯度：0至10%丙酮/EtOAc)，來進一步純化(S)-3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)-N-(2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(18 g，95%純度)。將純化級分合併且減壓濃縮。殘餘物用EtOH (3 × 200 mL)稀釋，且每一次減壓濃縮。在50℃下真空乾燥產物20 h，得到呈白色固體狀之產物(9.2 g，> 99%純度)，該產物含有少量EtOH。將此材料再溶解於含50% EtOH之水(500 mL)中，且在50℃下減壓濃縮至乾燥。在室溫下，殘餘物用Et_2O (120 mL)與EtOAc (20 mL)之混合物濕磨30分鐘，過濾且在50℃下真空乾燥20小時，得到呈白色

固體狀之無溶劑產物(8.3 g，99.6%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.7 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H),3.18-3.14 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H). LCMS *m/z* 406.1 $[M+H]^+$。

化合物19

*3-(5,7-二氟-2-([D_4]-4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基)-N-(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(**19**)*



C62 **19**

*3-(5,7-二氟-2-([D_4]-4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基)-N-(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(**19**)之合成*

【0377】 向3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙酸 **C62** (19.7 g，61 mmol，1當量)於二甲亞碸(200 mL)中之溶液中，添加HATU (30.2 g，79.3 mmol，1.3當量)及NEt_3 (25.5 mL，183 mmol，3當量)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。添加(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(7.1 g，61 mmol，1.0當量)，且在室溫下攪拌所得混合物20 h。以相同方式處理較小批料(0.97 g 3-(5,7-二氟-2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙酸)，且將兩個批料合併以用於處理。添加水(500 mL)且用EtOAc (3 × 400 mL)萃取混合物。經合併之有機層用水(400 mL)、飽和鹽水(400 mL)洗滌，過濾且在40℃下減壓濃縮。在40℃下，殘餘物用含

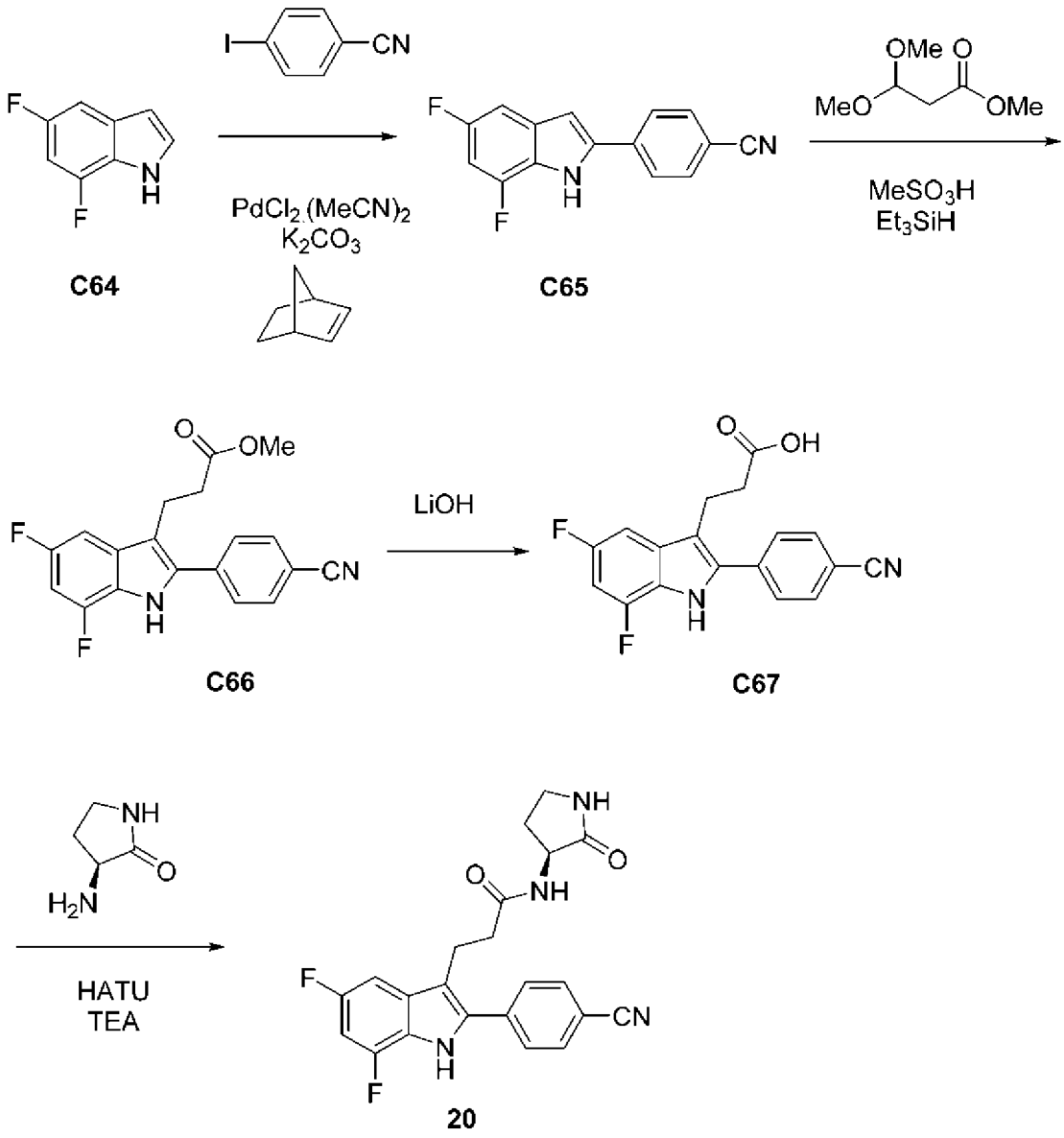
10% MeOH之CH_2Cl_2 (500 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之產物(14.0 g，92.5%純度，藉由LC)。

*3-(5,7-二氟-2-([D_4]-4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基)-N-(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(**19**)之純化*

【0378】藉由逆相層析(管柱：330 g Interchim Puriflash Bio100-C18-N-15μm-F300逆相管柱，梯度：0-100%乙腈/水)來進一步純化此材料之一部分(3 g)，得到呈灰白色固體狀之產物(1.0 g，98%純度，具有1-2%單一雜質)。藉由矽膠層析(× 5) (梯度：0至10%丙酮/EtOAc)來進一步純化額外材料。藉由矽膠層析(× 2) (梯度：0至10%丙酮/EtOAc)來進一步純化混合級分。將藉由LC，>99%純度之所有級分合併，且減壓濃縮，接著真空乾燥(50℃ 24 h，且接著在55℃下 24 h)，得到呈白色固體狀之產物(8.3 g，99.7%純度，其含有1.7 mol% EtOAc)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.6 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.2, 9.5 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 2.2, 9.6, 11.3 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H),3.41-3.35 (m, 1H),3.05-2.95 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 6.8, 9.5 Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H). LCMS *m/z* 422.2 $[M+H]^+$。

化合物20

*3-[2-(4-氰基苯基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**20**)*



*步驟1. 4-(5,7-二氟-1H-吲哚-2-基)苯甲腈(**C65**)之合成*

【0379】 方法I：Pd催化的CH活化及芳基鹵化物偶合. 向5,7-二氟-1H-吲哚**C64** (297 mg，1.9 mmol)、4-碘苯甲腈(445 mg，1.9 mmol)於DMA (3.6 mL)中之溶液中，添加水(451 μL)、K_2CO_3 (670 mg，4.8 mmol)、雙環[2.2.1]庚-2-烯(365 mg，3.9 mmol)及$PdCl_2(MeCN)_2$ (50 mg，0.12 mmol)。在90℃下攪拌反應物隔夜。添加水(~75 mL)且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取混合物。經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經($MgSO_4$)乾燥，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析(溶離液：10% EtOAc/庚

烷)純化，得到產物(277 mg，53%)。LCMS *m/z* 255.4 $[M+H]^+$。

*步驟2.3-[2-(4-氰基苯基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(**C66**)之合成*

【0380】 **方法J：還原烷基化法2 ($MeSO_3H$推動).**向在70℃下之含4-(5,7-二氟-1H-吲哚-2-基)苯甲腈**C65** (621 mg，2.3 mmol)之二氯乙烷(8 mL)中，添加甲磺酸(240 μL，3.7 mmol)、Et_3SiH (1.2 mL，7.5 mmol)及3,3-二甲氧基丙酸甲酯(440 mg，3.0 mmol)。在70℃下加熱混合物2 h。添加額外3,3-二甲氧基丙酸甲酯(2 × 440 mg，3.0 mmol)、甲磺酸(2 × 240 μL，3.7 mmol)及Et_3SiH (2 × 1.2 mL，7.5 mmol)。在90℃下加熱混合物隔夜。添加水(100 mL)，且用CH_2Cl_2 (3 × 70 mL)萃取混合物。藉由矽膠層析(梯度：0至100% EtOAc/庚烷)來純化經合併之有機層，得到產物(66 mg，8%)。3-[2-(4-氰基苯基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(66 mg，8%)。^1H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 3.65 (s,3H),3.28 -3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.55 (m, 2H). LCMS *m/z* 341.1 $[M+H]^+$。亦獲得回收的起始材料(353 mg，61%)。

*步驟3.3-[2-(4-氰基苯基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-基]丙酸(**C67**)之合成*

【0381】 向含3-[2-(4-氰基苯基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯**C66** (16 mg，0.04 mmol)之MeOH (1 mL)及THF (2 mL)中，添加LiOH-水(1 mL)。在50℃下攪拌混合物3 h。真空濃縮混合物且添加水(40 mL)。用濃HCl將pH調整至~1。接著，混合物用CH_2Cl_2 (3 × 25 mL)萃取，用鹽水洗滌，乾燥且真空濃縮，得到無需進一步純化即用於後續步驟中之產物(14 mg，97%)。LCMS *m/z* 327.0 $[M+H]^+$。

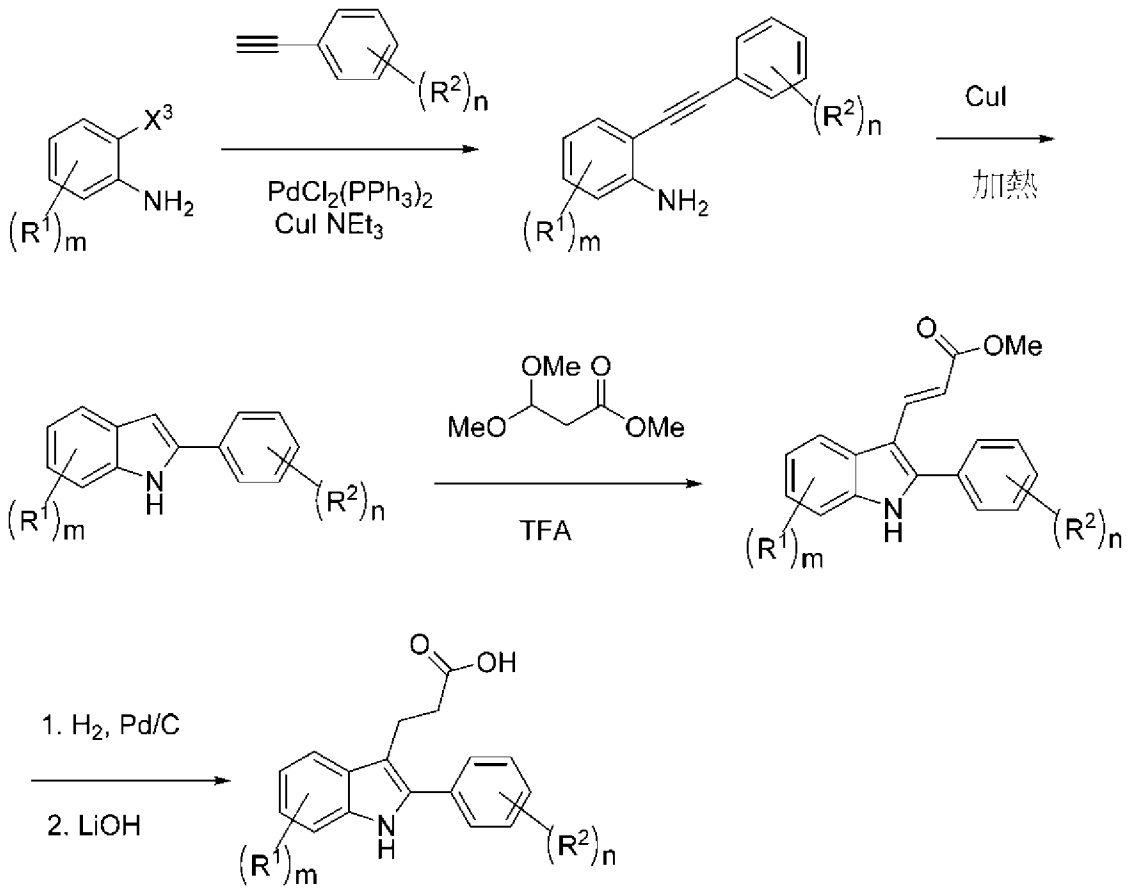
*步驟4.3-[2-(4-氰基苯基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**20**)之合成*

【0382】 向3-[2-(4-氰基苯基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-基]丙酸**C67** (45 mg，0.14 mmol)、HATU (103 mg，0.3 mmol)及(3S)-3-胺基吡咯啶-2-酮(27 mg，0.3 mmol)於DMSO (2 mL)中之混合物中，添加NEt_3 (95 μL，0.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物12 h。藉由逆相層析純化，得到產物(14.2 mg，25%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.93 - 7.81 (m, 4H), 7.23 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.35 (m, 2H, 受MeOH溶劑遮蔽),3.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 1H). LCMS *m/z* 409.2 $[M+H]^+$。

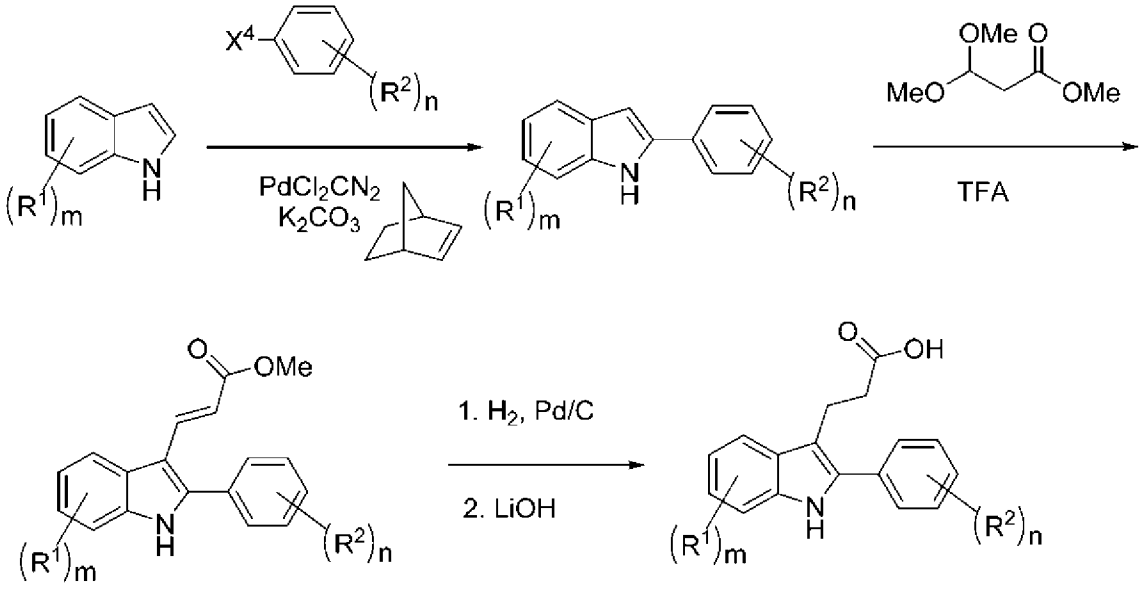
製備吲哚丙酸之通用途徑

【0383】 途徑A-E描述用於生成吲哚丙酸之典型程序，該等吲哚丙酸在下文製備化合物**21-133**中用作起始材料。每一途徑之詳細實驗程序描述於下文標示之實例中。

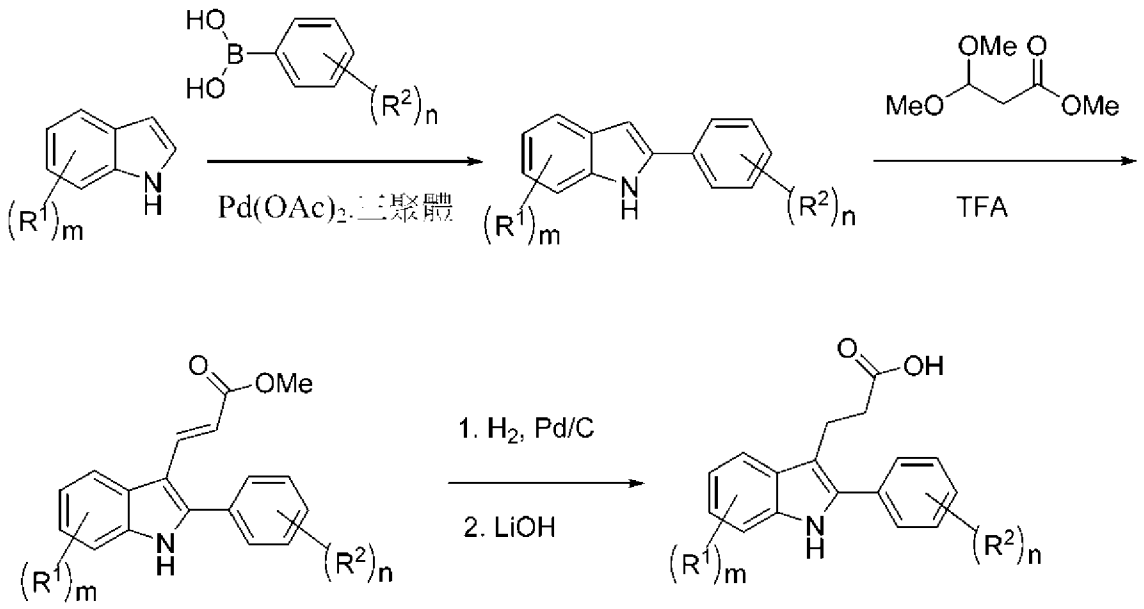
吲哚製備途徑A：炔偶合及環化(參見製劑S12及化合物18)



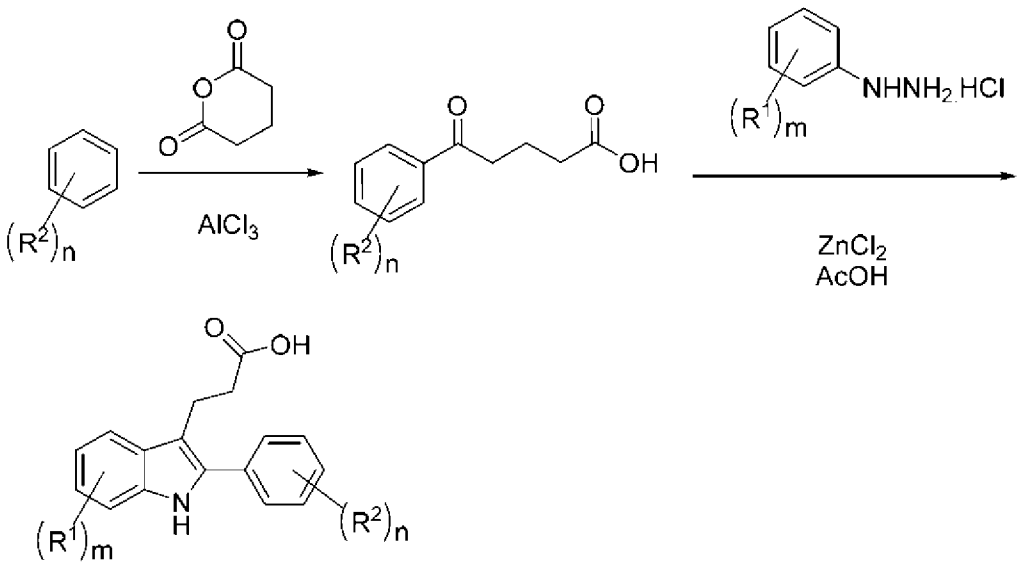
*吲哚製備途徑**B**：用芳基鹵化物之吲哚芳基化(參見化合物**20**及**55**)*



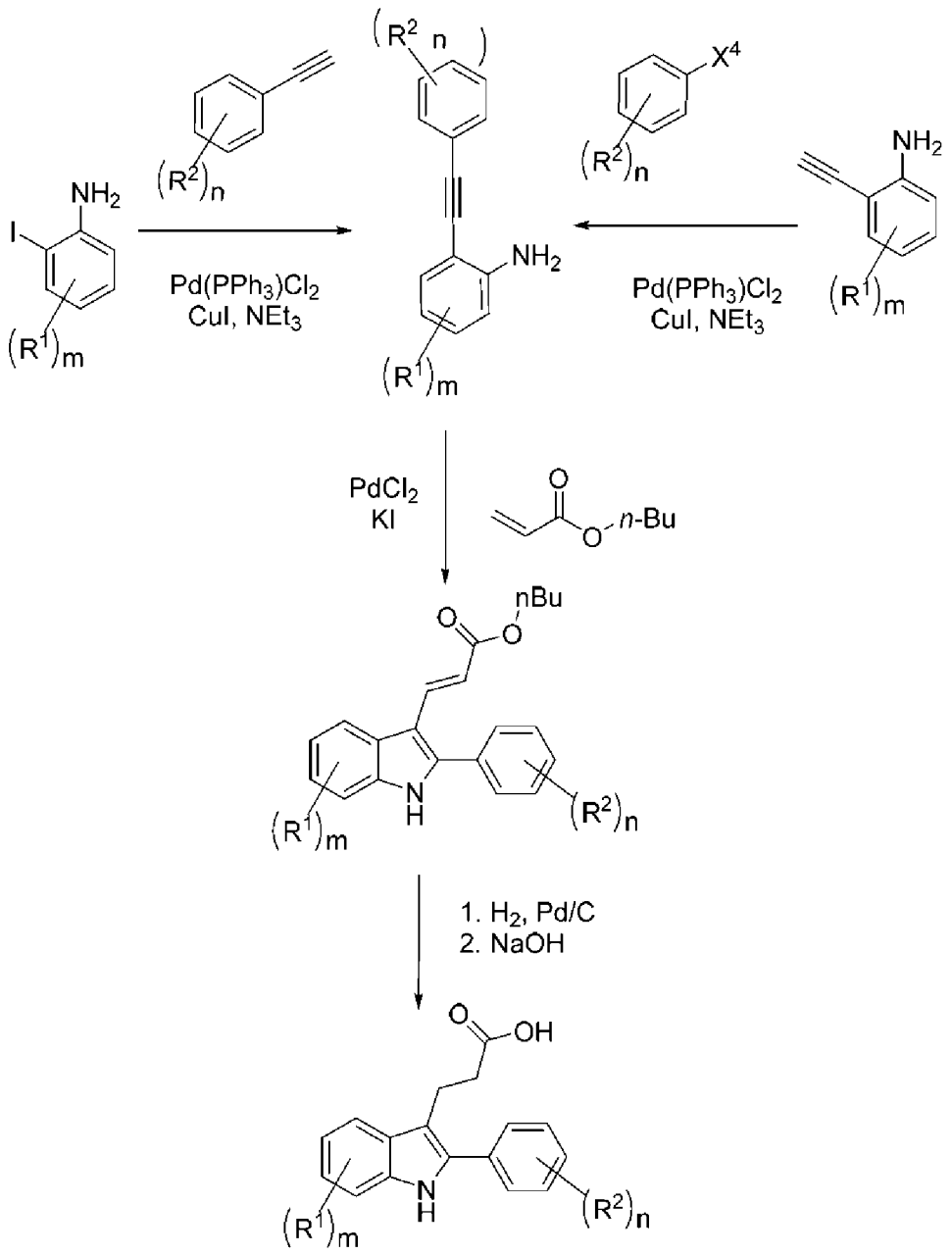
*吲哚製備途徑**C**：用芳基硼酸之吲哚芳基化(參見化合物**87**替代製備**I**)*



吲哚製備途徑D：Fisher吲哚合成(參見化合物87替代製備II)



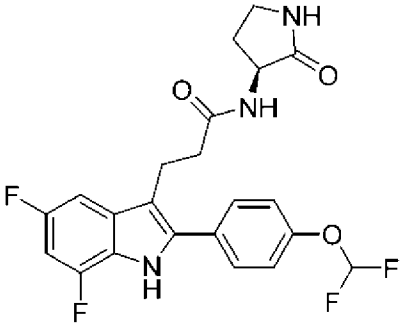
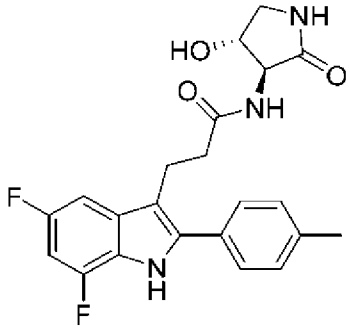
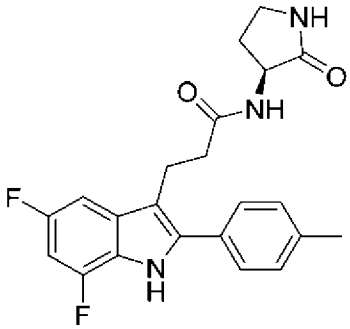
吲哚製備途徑E：2-胺基炔環化及氧化Heck反應(參見化合物116)

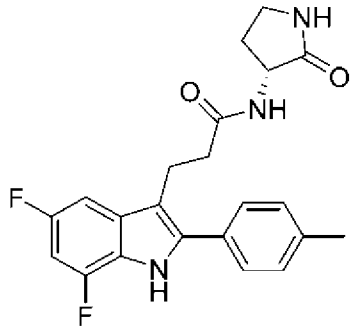
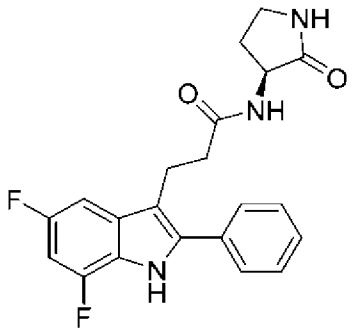
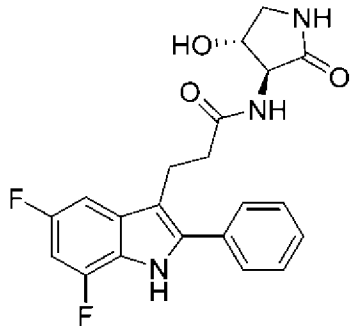


化合物21-26

【0384】經由醯胺偶合反應，由適當吲哚丙酸及胺製備化合物**21-26**（表3）。使用如製備化合物**1**或化合物**18**中所描述之醯胺偶合劑(諸如HATU)及有機鹼(NEt_3或DIPEA)。在表3及隨附腳註中標示此等方法的任何修改。除非另外指出，否則根據途徑**B**製備吲哚丙酸。

表3.化合物21-26之製備方法、結構及物理化學資料

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	**^{1}H NMR；LCMS *m/z* [M+H]$^+$**
21		途徑B；方法F[1].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.96 - 6.56 (m, 2H), 4.45 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.36 -3.32 (m, 2H),3.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.84 (ddt, *J* = 12.5, 10.4, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 450.0 [M+H]$^+$。
22		途徑B；方法F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.68 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.58 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.24 -3.04 (m,3H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.42 (s,3H). LCMS *m/z* 414.0 [M+H]$^+$。
23		途徑B；方法F[1].	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 11.6, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.29 (dt, *J* = 10.1, 8.3 Hz, 1H),3.16 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 2H),3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.38 (s,3H), 2.29 (ddd, *J* = 12.5, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 1H).LCMS *m/z* 398.2 [M+H]$^+$。

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS *m/z* [M+H]$^+$
24		途徑B；方法F[1].	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 11.7, 9.8, 2.3 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H),3.16 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 2H),3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.38 (s,3H), 2.29 (tt, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 1.69 (p, *J* = 10.4, 10.0 Hz, 1H). LCMS *m/z* 398.2 [M+H]$^+$。
25		途徑B；方法F[1].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.33 - 3.24 (m, 2H),3.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 1.86 (ddt, *J* = 12.5, 10.4, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 384.1 [M+H]$^+$。
26		途徑B；方法F[1]. **S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.37 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.58 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.25 -3.08 (m,3H), 2.71 - 2.50 (m, 2H). LCMS *m/z* 400.1 [M+H]$^+$。

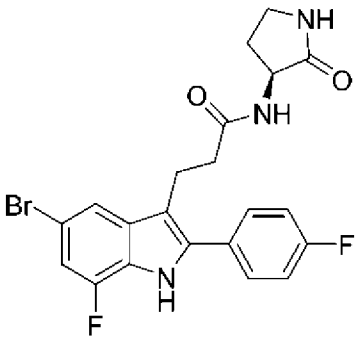
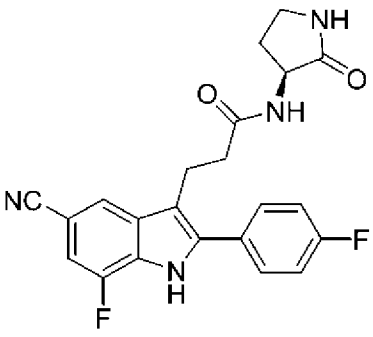
1.藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150

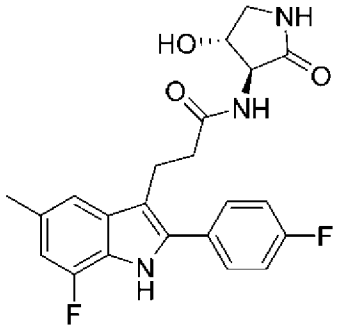
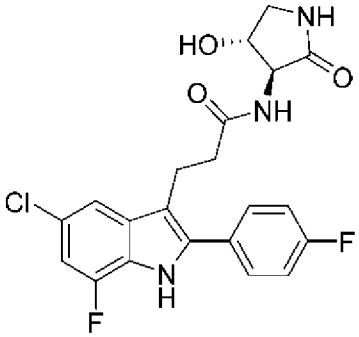
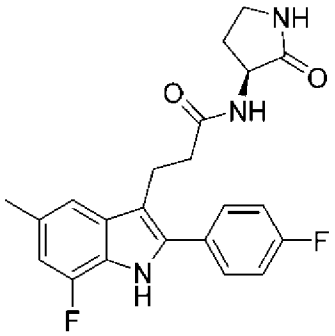
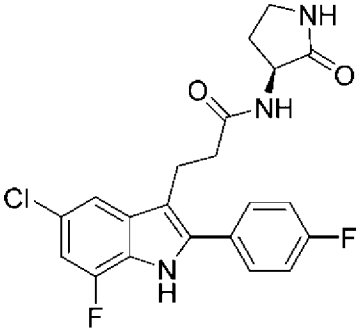
mm，5微米)。梯度：10-100% MeCN/H_2O + 0.2%甲酸。

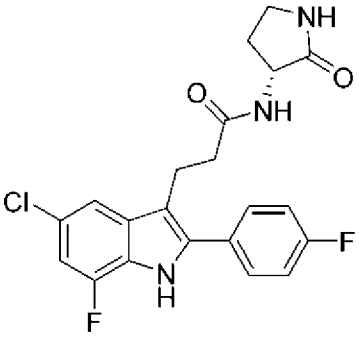
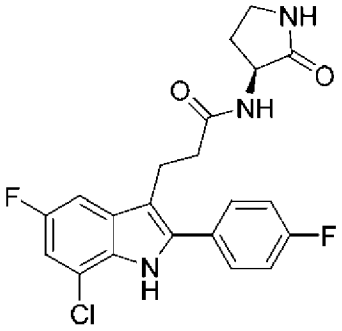
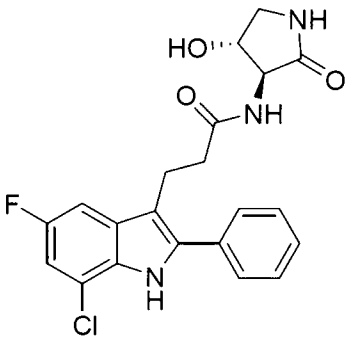
化合物27-42

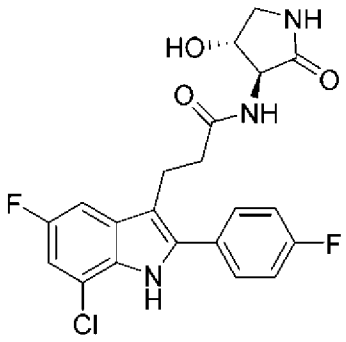
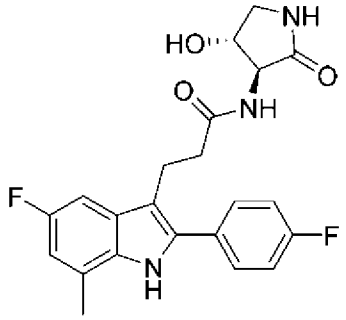
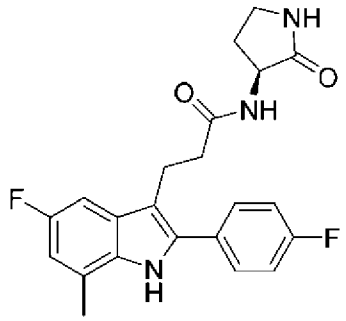
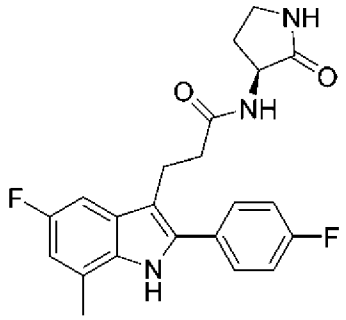
【0385】 經由醯胺偶合反應，由適當吲哚丙酸及適當胺製備化合物**27-42** (表4)。使用如製備化合物**1**或化合物**18**中所描述之醯胺偶合劑(諸如HATU)及有機鹼(NEt_3或DIPEA)。可替代地，使用CDMT/NMM條件，如對於製備化合物**2**所描述。在表4及隨附腳註中標示方法的任何修改。除非另外指出，否則根據途徑A製備吲哚丙酸。

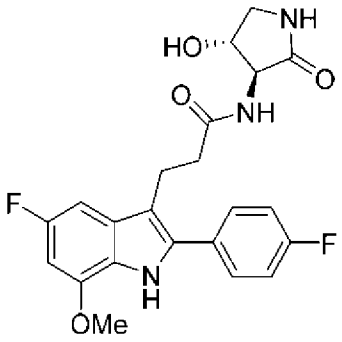
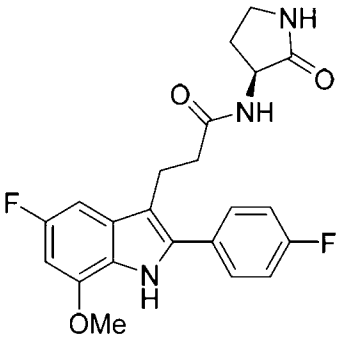
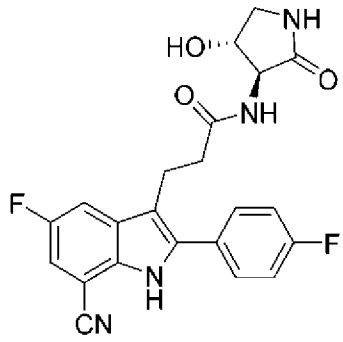
表4.化合物27-42之製備方法、結構及物理化學資料

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS *m/z* $[M+H]^+$
27		途徑A； 化合物1；商業的[1,2].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.74 - 7.55 (m,3H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 10.5, 1.6 Hz, 1H), 4.44 (ddt, *J* = 10.2, 8.4, 4.0 Hz, 1H),3.34 -3.32 (m, 2H),3.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.62 - 2.49 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 1H). LCMS *m/z* 458.2 $[M+H]^+$。
28		*自27[3](參見腳註)*	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 11.82 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.10 (m,3H), 4.45 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.42 -3.32 (m, 1H),3.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.57 (td, *J* = 7.6,3.4 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.84 (dd, *J* = 12.5, 10.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 409.0 $[M+H]^+$。

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS *m/z* [M+H]$^+$
29		途徑A；方法F[1]. **S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.70 - 7.49 (m, 2H), 7.30 - 7.12 (m,3H), 6.69 (dd, *J* = 12.2, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.23 -3.02 (m,3H), 2.71 - 2.49 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m,3H). LCMS *m/z* 414.0[M+H]$^+$。
30		途徑A；方法F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 11.22 (s, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.34 (tdd, *J* = 7.8, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.20 - 2.90 (m,3H), 2.74 - 2.28 (m, 2H). LCMS *m/z* 433.9 [M+H]$^+$。
31		途徑A；方法F[1].	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.29 (dt, *J* = 10.2, 8.3 Hz, 1H),3.17 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 2H),3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.40 (s,3H), 2.29 (tt, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 1H). LCMS *m/z* 398.1 [M+H]$^+$。
32		途徑A；方法F[1].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.3 (2H, 受溶劑遮蔽之峰)3.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.63 - 2.47 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 1H),

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS *m/z* [M+H]$^+$
			1.84 (ddt, *J* = 12.6, 10.3, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 418.2 [M+H]$^+$。
33		途徑A；方法F[1].	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 10.1, 8.2 Hz, 1H),3.16 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 2H),3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.27 (td, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.68 (dt, *J* = 20.5, 9.6 Hz, 1H).LCMS *m/z* 418.1 [M+H]$^+$。
34		途徑A；方法F[1].	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m,3H), 7.17 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 10.2, 8.2 Hz, 1H),3.16 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.27 (ddt, *J* = 12.6, 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H). LCMS *m/z* 418.3 [M+H]$^+$。
35		途徑A；方法F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.58 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.23 -3.02 (m,3H), 2.65 - 2.46 (m, 2H). LCMS *m/z* 416.1 [M+H]$^+$。

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS *m/z* [M+H]$^+$
36		途徑A； 方法F[4]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.23 -3.04 (m,3H), 2.68 - 2.47 (m, 2H). LCMS *m/z* 434.3 [M+H]$^+$。
37		途徑A； 方法G[5]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.70 (ddd, *J* = 10.1, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.18 -3.05 (m,3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.50 (d, *J* = 0.7 Hz,3H). LCMS *m/z* 414.3 [M+H]$^+$。
38		途徑A； 方法F[1].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.3 2H, 受溶劑遮蔽之峰),3.23 -3.04 (m,3H), 2.68 - 2.47 (m, 2H). LCMS *m/z* 434.3 [M+H]$^+$。
39		途徑A； 方法F[1].	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.29 (dt, *J* = 10.1, 8.3 Hz, 1H),3.17 (dd, *J* = 9.3, 4.3 Hz, 2H),3.02 - 2.94 (m, 2H),

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS *m/z* [M+H]$^+$
			2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.40 (s,3H), 2.28 (ddt, *J* = 12.6, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 1H). LCMS *m/z* 398.2 [M+H]$^+$。
40		途徑A；方法F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.67 - 7.49 (m, 2H), 7.29 - 7.13 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.95 (s,3H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.20 - 2.96 (m,3H), 2.68 - 2.48 (m, 2H). LCMS *m/z* 430.2 [M+H]$^+$。
41		途徑A；方法F[1]；商業的	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 4.29 (dt, *J* = 10.1, 8.3 Hz, 1H),3.93 (s,3H),3.16 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 2H), 2.94 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.29 (tt, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 1H).LCMS *m/z* 414.2 [M+H]$^+$。
42		途徑A；方法F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 11.57 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m,3H), 7.29 (dt, *J* = 17.3, 8.8 Hz,3H), 4.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.67 -3.49 (m, 1H),3.13 (dt, *J* = 17.8, 8.3 Hz,3H), 2.58 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 425.3 [M+H]$^+$。

1.藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：10-100% MeCN/H_2O + 0.2%甲酸。

2. DMF用作偶合反應之溶劑。

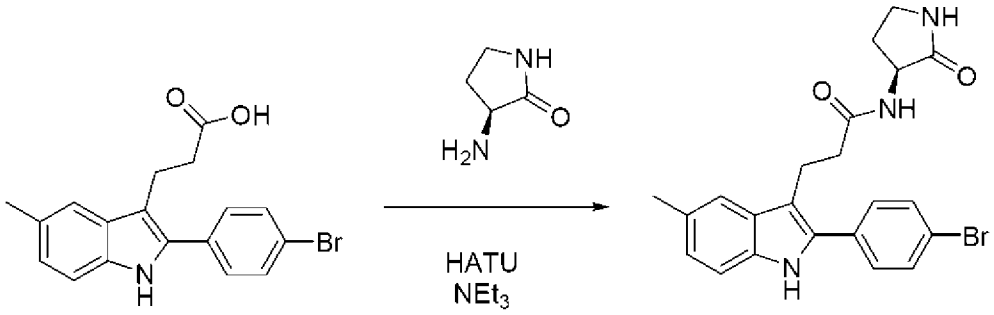
3.經由氰化反應，由化合物**27**製備化合物**28**。在微波條件下，在220℃下加熱含化合物**27** (33 mg，0.07 mmol)及CuCN (24 mg，0.27 mmol)之NMP (12 mL) 2 h。藉由逆相層析純化反應混合物，得到產物。

4.藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：10-100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA。

5.藉由用2% MeOH/CH_2Cl_2濕磨來純化。

*化合物**43***

*3-[2-(4-溴苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**43**)*



C68 **43**

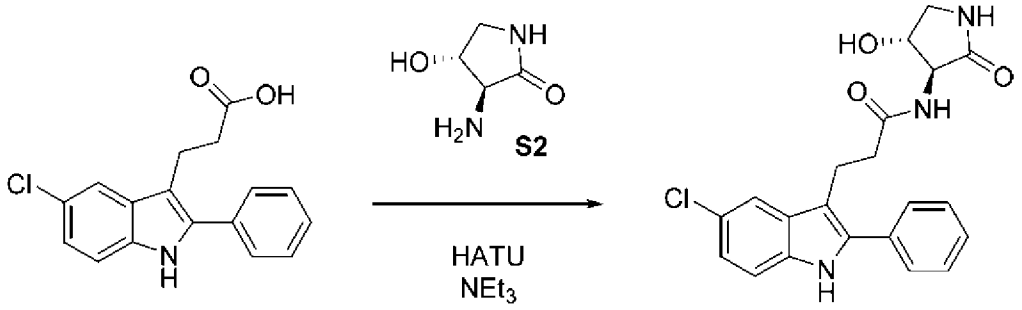
*3-[2-(4-溴苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**43**)之合成*

【0386】 使用對於化合物**1**所描述之方法，由可商購的3-[2-(4-溴苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-基]丙酸**C68**及(3S)-3-胺基吡咯啶-2-酮製備化合物**43**。藉由逆相層析純化，得到產物。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (dt, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.3 (2H, 受溶劑遮蔽),3.20 (dd, *J* = 8.7, 7.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.53

(m, 2H), 2.45 (s,3H), 2.37 (dddd, *J* = 12.6, 8.8, 5.1,3.7 Hz, 1H), 1.85 (ddt, *J* = 12.6, 10.3, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 440.0 $[M+H]^+$。

化合物44

3-(5-氯-2-苯基-1H-吲哚-3-基)-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**44**)



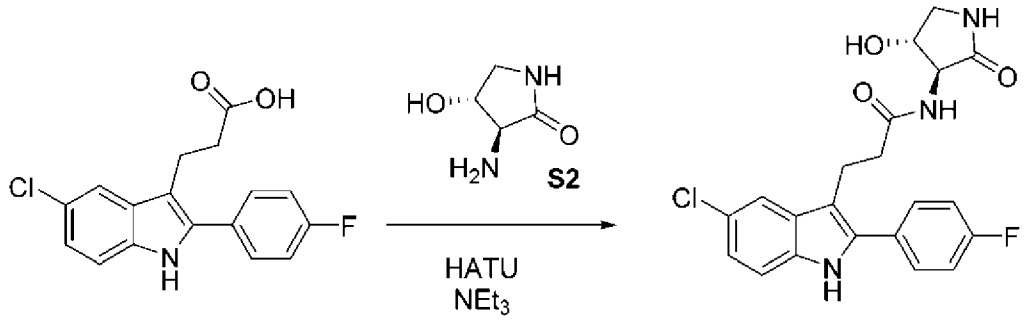
C69 **44**

*3-(5-氯-2-苯基-1H-吲哚-3-基)-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**44**)之合成*

【0387】 使用如對於化合物**1**所描述之方法，由3-(5-氯-2-苯基-1H-吲哚-3-基)丙酸**C69**及**S2**製備化合物**44**。藉由逆相層析純化，得到產物。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.72 - 7.56 (m,3H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.28 - 3.15 (m, 2H),3.11 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.52 (m, 2H). LCMS *m/z* 398.1 $[M+H]^+$。

化合物45

*3-[5-氯-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**45**)*



C70 **45**

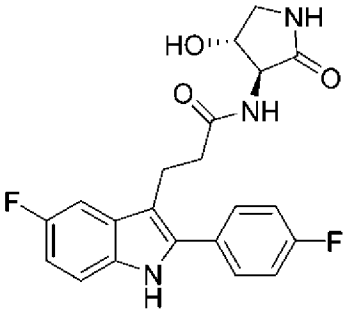
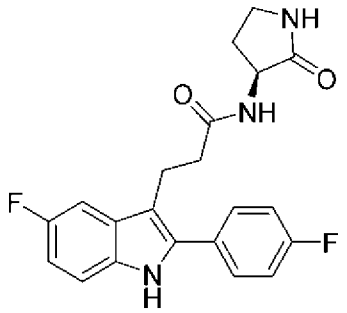
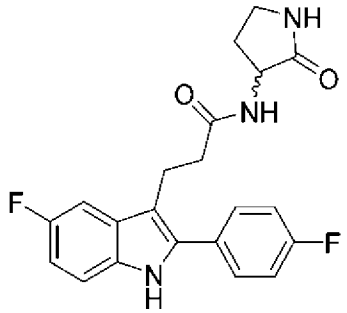
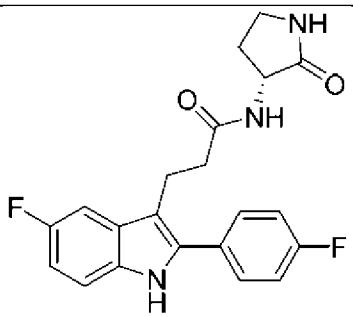
*3-[5-氯-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**45**)之合成*

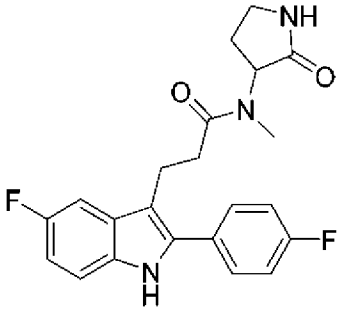
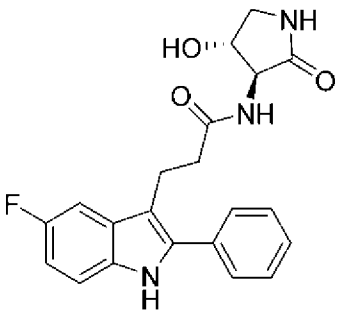
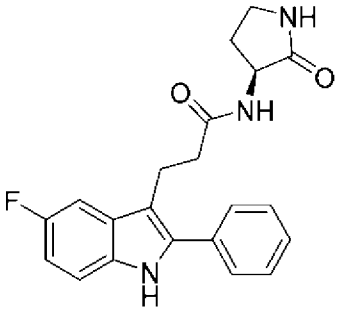
【0388】 向3-[5-氯-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C70** (30 mg，0.09 mmol) (使用方法A製備)、(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(13 mg，0.1 mmol)、HATU (50 mg，0.13 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物中，添加NEt_3 (43 μL，0.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。藉由逆相層析純化(C18管柱；梯度：10-100%乙腈/水+ 0.2%甲酸)，得到產物(31.3 mg，81%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.72 - 7.52 (m,3H), 7.31 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.23 - 2.99 (m,3H), 2.74 - 2.52 (m, 2H). LCMS *m/z* 416.1 $[M+H]^+$。

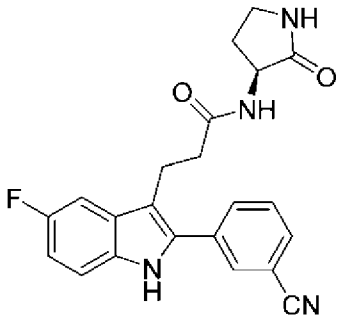
*化合物**46-53***

【0389】 經由醯胺偶合反應，由適當吲哚丙酸及適當胺製備化合物**46-53** (表5)。使用如製備化合物**1**中所描述之醯胺偶合劑(諸如HATU)及有機鹼(NEt_3或DIPEA)。在表5及隨附腳註中標示方法的任何修改。吲哚丙酸為市售來源的或係根據途徑B製備。

表5.化合物46-53之製備方法、結構及物理化學資料

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$
46		*商業的；方法*F[1]；***S2***	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.8, 5.4, 2.7 Hz, 2H), 7.52 - 7.22 (m, 4H), 6.95 (td, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.16 -3.97 (m, 2H),3.45 -3.33 (m, 1H),3.13 - 2.78 (m,3H) 2.5 (2H, 受溶劑遮蔽). LCMS *m/z* 400.2 [M+H]$^+$。
47		*商業的；方法*F[1].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 6.87 (ddd, *J* = 9.5, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.31 (dt, *J* =3.3, 1.9 Hz, 2H),3.15 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.62 - 2.44 (m, 2H), 2.36 (dddd, *J* = 12.6, 8.8, 5.1,3.6 Hz, 1H), 1.83 (ddt, *J* = 12.6, 10.5, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 384.2 [M+H]$^+$.
48		*商業的；方法*F[1].	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 6.94 (td, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 4.29 (dt, *J* = 10.2, 8.3 Hz, 1H),3.16 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 2H),3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.28 (ddd, *J* = 12.6, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 1H).LCMS *m/z* 384.0[M+H]$^+$。
49		*商業的；方法*F[1].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.74 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.15 (m, 4H), 6.87 (ddd, *J* = 9.5, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.32 (dd, *J* =3.8, 2.2 Hz, 2H),3.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.51

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$
			(m, 2H), 2.37 (dddd, *J* = 12.5, 8.8, 5.0,3.7 Hz, 1H), 1.83 (ddt, *J* = 12.5, 10.3, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 384.2 [M+H]$^+$。
50		*商業的；方法*F^1.	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.78 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 4H), 6.88 (ddt, *J* = 9.4, 8.7, 2.1 Hz, 1H),3.41 -3.32 (m, 2H),3.20 -3.08 (m, 2H), 2.81 (s,3H), 2.77 - 2.66 (m,3H), 2.37 - 2.17 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H). LCMS *m/z* 398.1 [M+H]$^+$。
51		*商業的；方法*F^1 *；**S2***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.57 - 7.38 (m, 2H), 7.39 - 7.19 (m,3H), 6.87 (ddd, *J* = 9.5, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.30 -3.14 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 2H). LCMS *m/z* 382.1 [M+H]$^+$。
52		*商業的；方法*F^1.	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 6.86 (td, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.2, 8.8 Hz, 1H),3.3 (2H, 受溶劑遮蔽之峰),3.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 2H), 2.37 (dddd, *J* = 12.6, 8.8, 5.0,3.8 Hz, 1H), 1.84 (ddt, *J* = 12.5, 10.2, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 366.2 [M+H]$^+$。

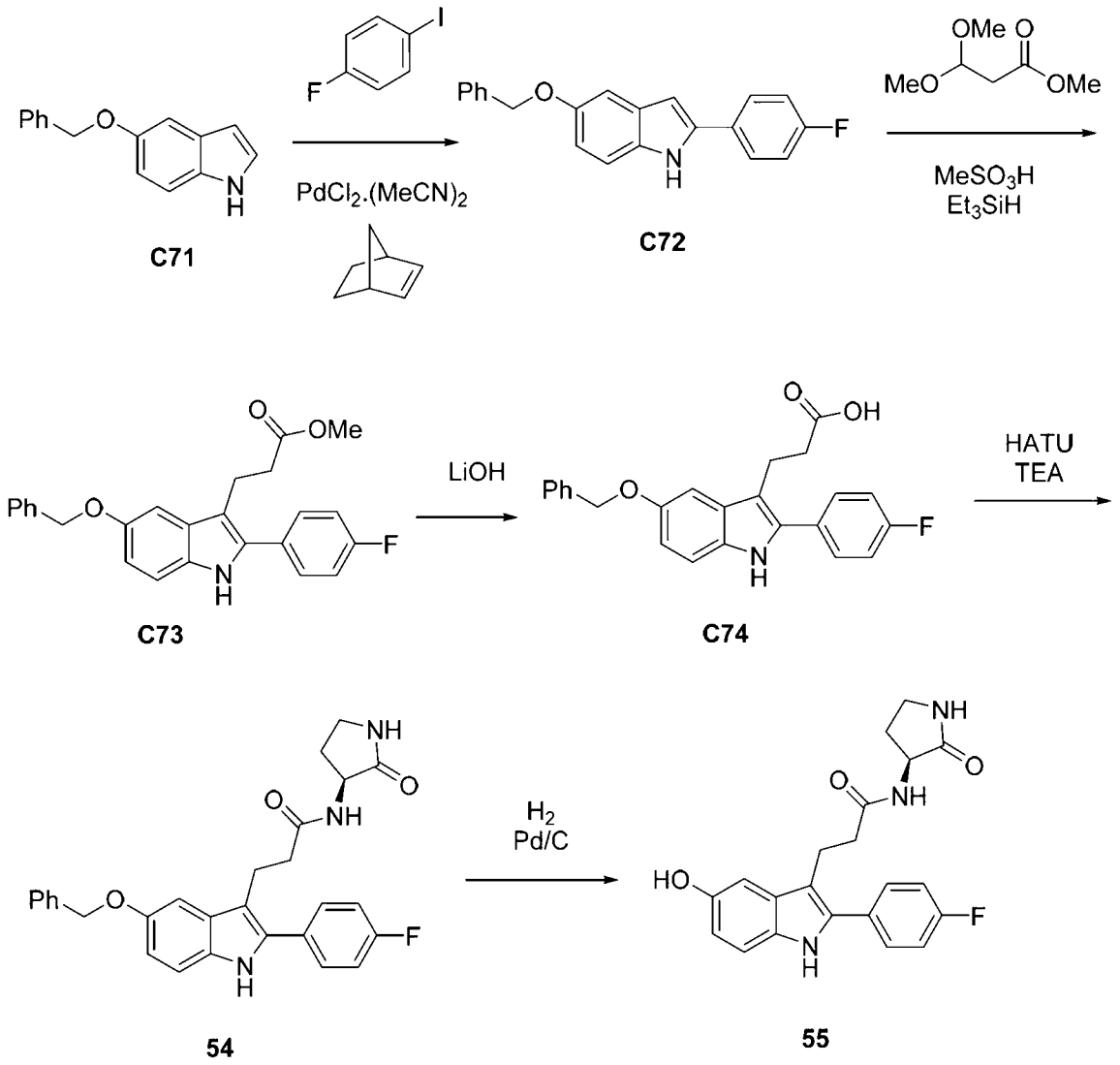
化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$
53		途徑B；*方法*F [2].	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H),3.15 (s, 2H),3.04 (s, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.66 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H). LCMS *m/z* 391.3 [M+H]$^+$。

1.藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：10-100% MeCN/H_2O + 0.2%甲酸。

2.在HATU偶合反應中，DIPEA用作鹼。藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：10-100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA。

化合物54及化合物55

*3-[5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**54**)及*3-[2-(4-氟苯基)-5-羥基-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(***55***)



*步驟1. 5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚(**C72**)之合成*

【0390】 在90℃下，攪拌1-氟-4-碘-苯(3 mL，26.0 mmol)、5-苯甲氧基-1H-吲哚**C71** (5.2 g，23.4 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (600 mg，2.3 mmol)、雙環[2.2.1]庚-2-烯(4.5 g，47.3 mmol)及K_2CO_3 (6.8 g，49.4 mmol)於DMA (50 mL)及水(5 mL)之溶液隔夜。添加水(100 mL)且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物。藉由矽膠層析(梯度：0-100% EtOAc/庚烷)純化，得到產物(4.9 g，64%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 7.25 - 7.05 (m,3H), 6.96 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz,

1H), 5.14 (s, 2H). LCMS *m/z* 318.0 $[M+H]^+$。

*步驟2.3-[5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(**C73**)之合成*

【0391】 向含5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚**C72** (455 mg，1.4 mmol)及3,3-二甲氧基丙酸甲酯(260 μL，1.8 mmol)之二氯乙烷(6 mL)中，添加$MeSO_3H$ (200 μL，3.1 mmol)及Et_3SiH (700 μL，4.4 mmol)。在90℃下加熱混合物12 h。添加水(50 mL)且將混合物酸化至pH 2。接著，混合物用二氯甲烷(3 ×30 mL)萃取，用鹽水洗滌，乾燥且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0-100% EtOAc/庚烷)，得到產物(314 mg，51%)。^1H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 4H), 7.47 - 7.32 (m,3H), 7.24 - 7.04 (m,3H), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H),3.66 (s,3H),3.24 -3.08 (m, 2H), 2.77 - 2.45 (m, 2H). LCMS *m/z* 404.2 $[M+H]^+$。

*步驟3.3-[5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**C74**)之合成*

【0392】 在50℃下，攪拌3-[5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯**C73** (302 mg，0.7 mmol)、LiOH (166 mg，6.9 mmol)於MeOH (3 mL)、THF (3 mL)及水(5 mL)中之混合物2 h。濃縮混合物且添加水(50 mL)。混合物使用HCl調整至pH 1，接著用CH_2Cl_2 (3 ×30 mL)萃取，用鹽水洗滌，乾燥且真空濃縮，得到產物(245 mg，91%)。^1H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.47 - 7.17 (m, 8H), 7.07 (ddd, *J* = 8.7, 6.2, 2.7 Hz,3H), 5.10 (s, 2H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H),3.19 - 2.97 (m, 2H), 2.70 - 2.47 (m, 2H). LCMS *m/z* 390.1 $[M+H]^+$。

步驟4.3-[5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基

*吡咯啶-3-基]丙醯胺(**54**)之合成*

【0393】 向3-[5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C74** (84 mg，0.2 mmol)、(3S)-3-胺基吡咯啶-2-酮(30 mg，0.3 mmol)及HATU (171 mg，0.4 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物中，添加TEA (125 μL，0.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物4 h，接著蒸發以移除DMF。添加5 M HCl (30 mL)，且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。藉由矽膠管柱(梯度：0至20% MeOH/二氯甲烷)純化，得到產物(91.2 mg，89%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.53 - 8.15 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m,3H), 7.27 - 7.14 (m,3H), 6.85 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 - 4.31 (m, 1H),3.29 - 3.19 (m, 2H, 受溶劑遮蔽之峰),3.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.35 (ddd, *J* = 12.1, 8.8, 4.6 Hz, 1H), 1.81 (dq, *J* = 12.4, 9.3 Hz, 1H). LCMS *m/z* 472.3 $[M+H]^+$。

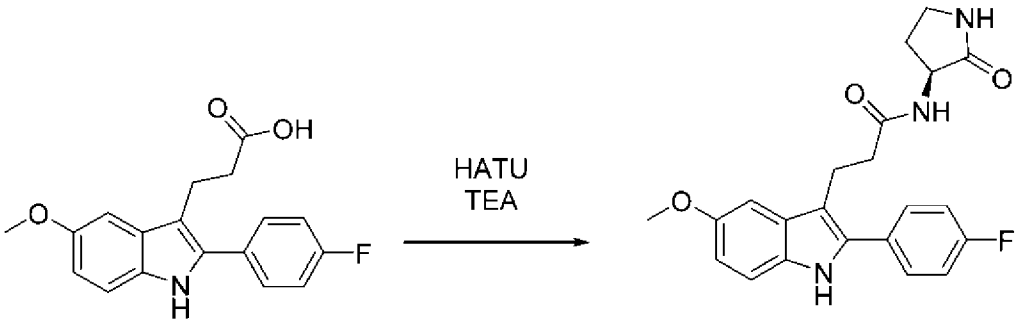
*步驟5.3-[2-(4-氟苯基)-5-羥基-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**55**)之合成*

【0394】 **方法K：鈀/碳催化的氫化.** 使3-[5-苯甲氧基-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺**54** (89 mg，0.19 mmol)、5% Pd/C (20 mg)於MeOH (10 mL)及EtOAc(10 mL)中之混合物，經受氫化條件(50 psi H_2)3 h。經由Celite®過濾且真空濃縮，得到產物(59 mg，80%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.18 (td, *J* = 8.6, 1.8 Hz,3H), 7.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.3 (2H, 受溶劑遮蔽之峰),3.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.40

(dddd, *J* = 12.4, 8.8, 5.3,3.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 1H). LCMS *m/z* 382.1 $[M+H]^+$。

化合物56

*3-[2-(4-氟苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**56**)*



C75 **56**

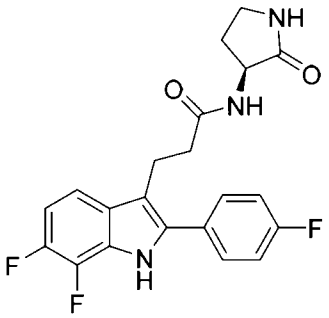
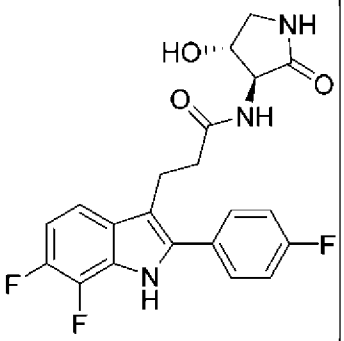
*3-[2-(4-氟苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**56**)之合成*

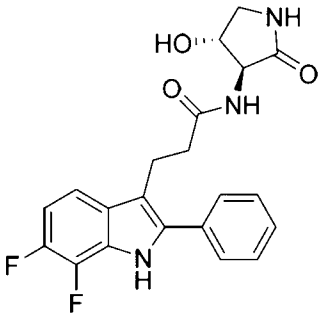
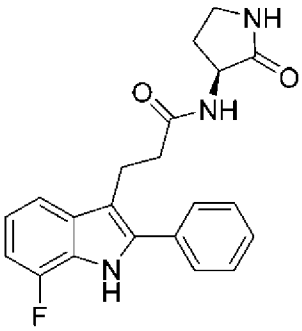
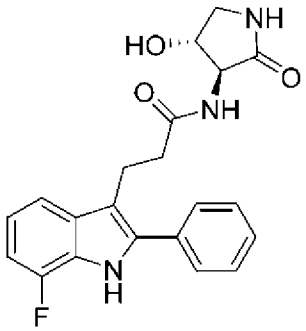
【0395】 向3-[2-(4-氟苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]丙酸**C75** (42 mg，0.13 mmol)、3-胺基吡咯啶-2-酮(19 mg，0.19 mmol)及HATU (77 mg，0.2 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物中，添加NEt_3 (75 μL，0.5 mmol)，且在室溫下攪拌混合物13 h。藉由逆相層析(C18管柱；梯度：$MeCN/H_2O$ + 0.2%甲酸)純化，得到產物(37 mg，69%)。^1H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.27 - 7.05 (m, 4H), 6.77 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.84 (s,3H),3.33 -3.27 (m, 2H),3.21 -3.05 (m, 2H), 2.70 - 2.51 (m, 2H), 2.33 (dddd, *J* = 12.5, 8.8, 5.2,3.6 Hz, 1H), 1.81 (ddt, *J* = 12.6, 10.4, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$。

化合物57-61

【0396】 經由醯胺偶合反應，由吲哚丙酸及適當胺製備化合物**57-61**（表6)。使用對於化合物**54**所描述之方法，由6,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚，合成在製備化合物**57**至**59**中使用的3-[6,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸。使用如製備化合物**1**中所描述之醯胺偶合劑(諸如HATU)及有機鹼(NEt_3或DIPEA)。在表6及隨附腳註中標示此等方法的任何修改。

表6.化合物57-61之製備方法、結構及物理化學資料

化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	**^{1}H NMR；LCMS** m/z **$[M+H]^+$**
57		自6,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚；*方法*F[1].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.77 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (ddd, *J* = 8.7, 4.1, 1.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 11.4, 8.7, 7.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.33 (2H,受溶劑遮蔽之峰),3.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.39 (dddd, *J* = 12.5, 8.8, 5.1,3.6 Hz, 1H), 1.86 (ddt, *J* = 12.5, 10.4, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 402.1 $[M+H]^+$。
58		自6,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚；*方法*F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.75 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 8.7, 4.1, 1.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 11.3, 8.7, 7.0 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.58 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.22 -3.04 (m,3H), 2.67 - 2.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.1 $[M+H]^+$。

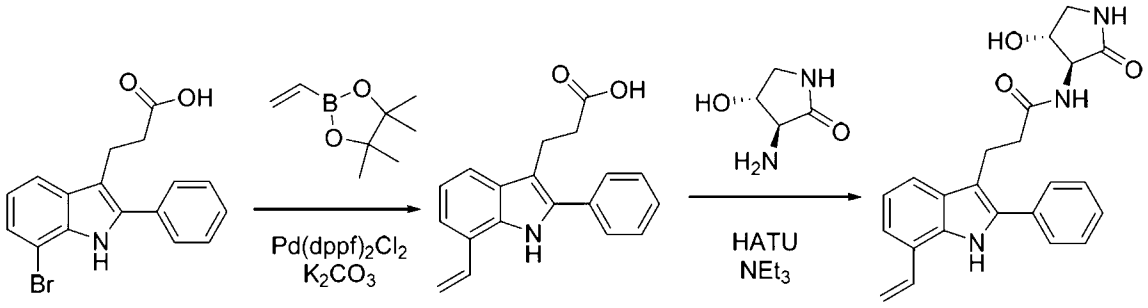
化合物	產物	吲哚製備；胺偶合方法；非商業胺	^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$
59		途徑B； *方法*F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (ddt, *J* = 8.8, 5.6, 1.4 Hz, 2H), 6.92 (ddd, *J* = 11.4, 8.7, 7.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.27 -3.13 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 400.3 [M+H]$^+$。
60		商業核心；*方法*F[1].	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.28 (m, 4H), 6.99 (td, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 11.3, 7.8, 0.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.3 (2H,受溶劑遮蔽之峰),3.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.54 (m, 2H), 2.37 (dddd, *J* = 12.4, 8.8, 5.3,3.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H). LCMS *m/z* 366.0 [M+H]$^+$。
61		商業核心；方法F[2]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.9, 2.9 Hz,3H), 7.41 -7.26 (m, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.29 -3.16 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.50 (m, 2H). LCMS *m/z* 382.1 [M+H]$^+$。

1.藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：MeCN/H_2O + 0.2%甲酸。

2.使用DIPEA作為鹼，在DMF中進行HATU偶合反應。藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：MeCN/H_2O + 0.1% TFA。

化合物62

*N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]-3-(2-苯基-7-乙烯基-1H-吲哚-3-基)丙醯胺(**62**)*



*步驟1.3-(2-苯基-7-乙烯基-1H-吲哚-3-基)丙酸(**C77**)之合成*

【0397】 在微波條件下，在140℃下，加熱3-(7-溴-2-苯基-1H-吲哚-3-基)丙酸**C76** (134 mg，0.4 mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$ (33 mg，0.04 mmol)、K_2CO_3 (165 mg，1.2 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(126 mg，0.8 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之混合物1 h。濃縮混合物，添加1 M HCl (10 mL)，且接著用(3 ×CH_2Cl_2)萃取。藉由逆相層析(C18管柱；梯度：10-100%乙腈/水+ 0.1% TFA)來純化混合物，得到產物(28.5 mg，25%)。LCMS *m/z* 292.0 $[M+H]^+$。

*步驟2. N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]-3-(2-苯基-7-乙烯基-1H-吲哚-3-基)丙醯胺(**62**)之合成*

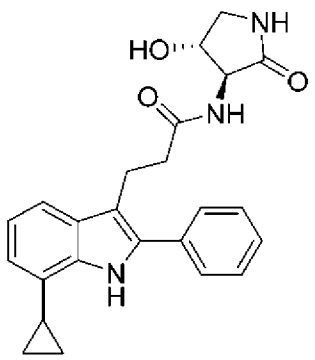
【0398】 向3-(2-苯基-7-乙烯基-1H-吲哚-3-基)丙酸**C77** (28.5 mg，0.097 mmol)、(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(14 mg，0.12 mmol)

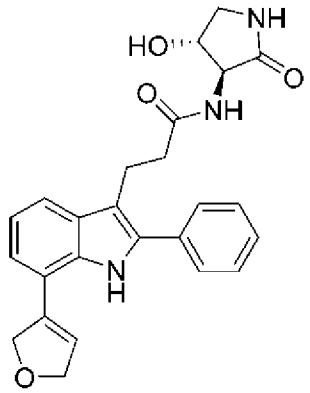
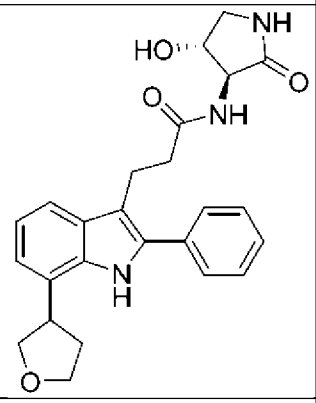
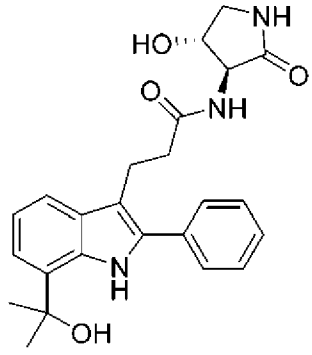
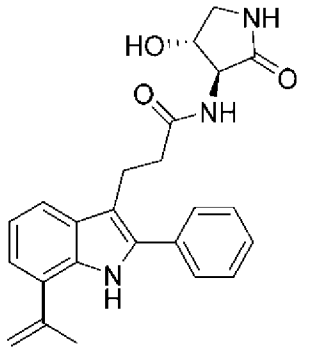
及HATU (53 mg，0.14 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物中，添加NEt_3 (45 μL，0.3 mmol)，在室溫下攪拌混合物。藉由逆相層析(C18管柱；梯度：10-100%乙腈/水+ 0.2%甲酸)純化，得到產物(15 mg，39%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.5, 1.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 11.0, 1.4 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H),3.66 -3.52 (m, 1H),3.28 -3.19 (m, 2H),3.12 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 2H). LCMS *m/z* 390.3 $[M+H]^+$。

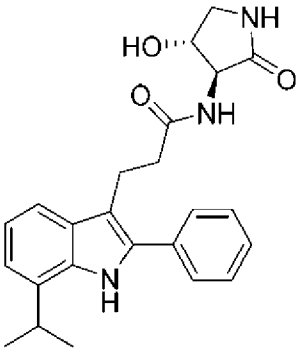
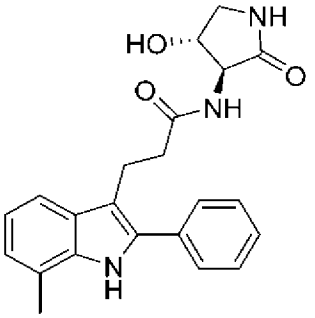
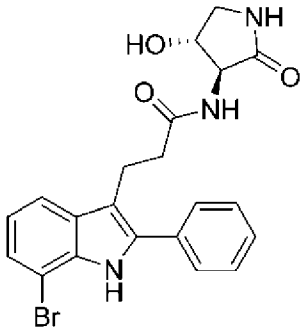
化合物63-70

【0399】 使用對於化合物**62**所描述之方法，由可商購的3-(7-溴-2-苯基-1H-吲哚-3-基)丙酸，製備化合物**63-70** (表7)。在每一實例中使用適當硼酸酯及胺。藉由逆相層析(C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：10-100%乙腈/水+ 0.2%甲酸)來純化所有化合物。

表7.化合物63-70之製備方法、結構及物理化學資料

化合物	產物	硼酸酯； 胺偶合方法； 非商業胺	^{1}H NMR；LCMS *m/z* $[M+H]^+$
63		2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷；*方法*F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.09 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.42 (m,3H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dt, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 4.35 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.28 -3.17 (m, 2H),3.11 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.51 (m, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 1.12 - 0.92 (m, 2H), 0.83 - 0.62 (m, 2H). LCMS *m/z* 404.3 $[M+H]^+$。

化合物	產物	硼酸酯； 胺偶合方法； 非商業胺	**^{1}H NMR；LCMS** *m/z* **$[M+H]^+$**
64		2-(2,5-二氫呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷；*方法* F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.75 - 7.57 (m,3H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.24 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 7.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.52 (p, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.12 (td, *J* = 4.7, 2.2 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.28 -3.17 (m, 2H),3.11 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.56 (m, 2H). LCMS *m/z* 432.0 $[M+H]^+$。
65		*自64*[2,1]	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 9.81 (s, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 1H), 7.04 - 6.80 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.07 (m,3H), 4.07 -3.82 (m,3H),3.58 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.22 - 2.80 (m, 4H), 2.67 - 2.42 (m,3H), 2.23 - 1.40 (m, 11H). LCMS *m/z* 440.1 $[M+H]^+$。
66		2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷[3]；*方法*F；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.60 (m,3H), 7.60 - 7.44 (m,3H), 7.40 - 7.24 (m, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 4.35 (td, *J* = 7.6, 6.7 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.62 -3.52 (m, 1H),3.30 -3.20 (m, 2H),3.11 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.61 (m,3H), 1.72 (s, 6H). LCMS *m/z* 421.2 $[M+H]^+$。
67		2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷[3]；*方法*F；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.68 - 7.55 (m,3H), 7.45 - 7.29 (m, 1H), 7.10 - 6.84 (m, 2H), 5.36 (q, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.36 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.68 -3.49 (m, 1H),3.19 (s, 2H),3.12 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.25 (t, *J* = 1.2 Hz,3H). LCMS *m/z* 404.2 $[M+H]^+$。

化合物	產物	硼酸酯； 胺偶合方法； 非商業胺	^{1}H NMR；LCMS *m/z* [M+H]$^+$
68		*自67*[4]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.12 (s, 2H),3.55 (s, 1H),3.01 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.57 - 2.49 (m,3H), 1.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 406.2 [M+H]$^+$。
69		商業核心；*方法*F[1]；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.40 (m,3H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.02 - 6.81 (m, 2H), 4.33 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.27 -3.15 (m, 2H),3.09 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.51 (t, *J* = 0.7 Hz,3H). LCMS *m/z* 378.3 [M+H]$^+$。
70		*商業核心；方法*F[1]；***S2***	^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 5H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H),3.67 - 3.55 (m, 1H),3.37 -3.15 (m,3H), 2.70 - 2.57 (m, 2H). LCMS *m/z* 442.2 [M+H]$^+$。

1.藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：MeCN/H_2O + 0.2%甲酸。

2.使用5%鈀/碳催化劑，藉由氫化，由化合物**64**之氫化製備化合物**65**。此氫化反應亦得到過度還原的產物3-(2-環己基-7-四氫呋喃-3-基-1H-吲哚-3-基)-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺。

3.2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷與3-(7-溴-2-

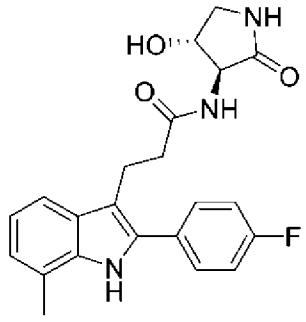
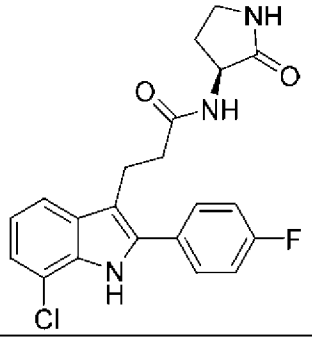
苯基-1H-吲哚-3-基)丙酸之偶合，得到兩種產物。在製備化合物**67**中，使用3-(7-異丙烯基-2-苯基-1H-吲哚-3-基)丙酸(64.8 mg，46%)。在製備化合物**66**中，使用3-[7-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-苯基-1H-吲哚-3-基]丙酸(19.5 mg，13%)。

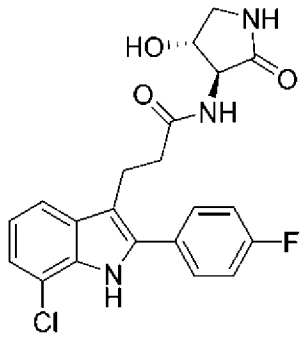
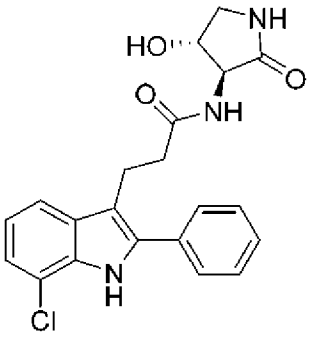
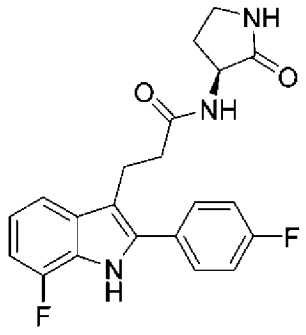
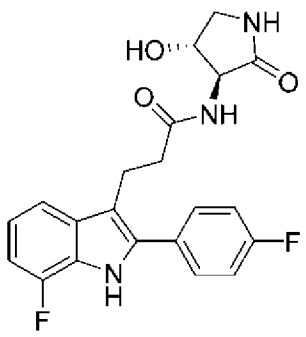
4.使用5%鈀/碳催化劑，藉由氫化，由化合物**67**之氫化製備化合物**68**。

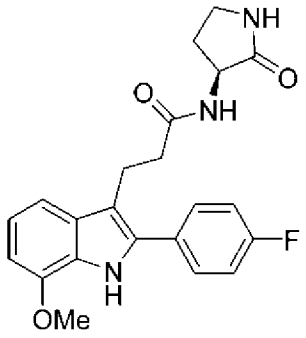
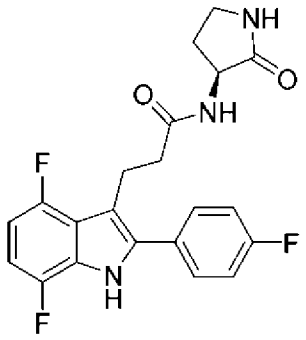
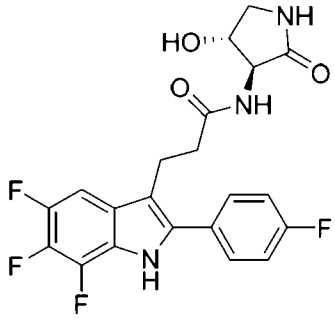
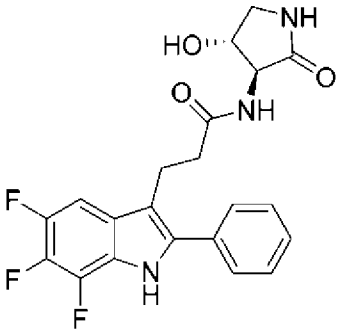
化合物71-87

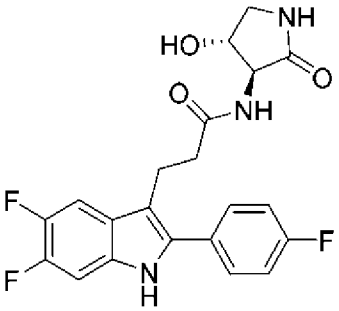
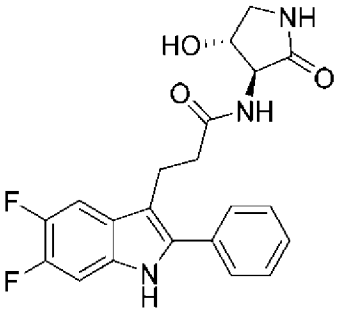
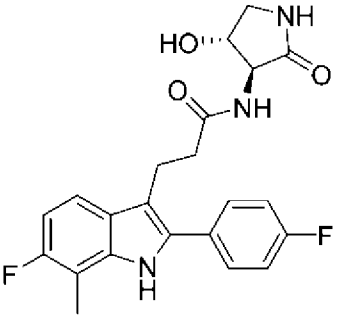
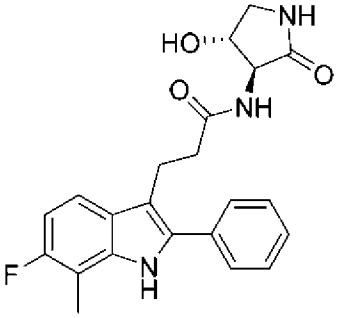
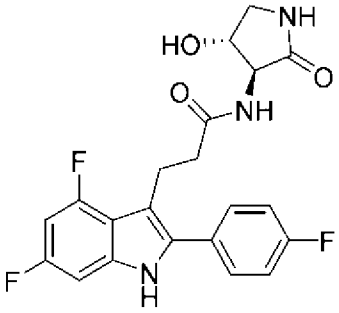
【0400】 經由醯胺偶合反應，由吲哚丙酸及適當胺製備化合物**71-87** (表8)。使用如製備化合物**1**中所描述之醯胺偶合劑(諸如HATU)及有機鹼(NEt_3或DIPEA)。根據途徑A或B，製備吲哚核心。在一些實例中，經由Fischer吲哚合成途徑製備吲哚。在表8及隨附腳註中標示此等方法的任何修改。

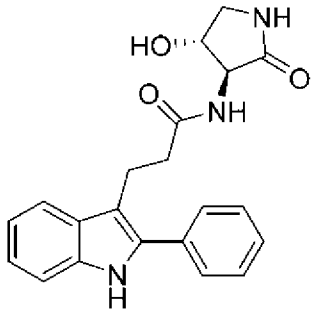
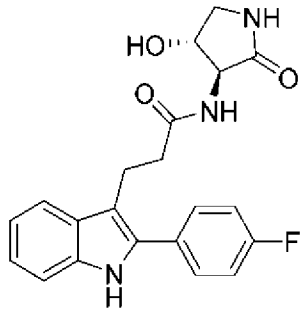
表8.化合物71-87之製備方法、結構及物理化學資料

化合物	*產物*	*吲哚製備方法；胺偶合方法；非商業胺*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
71		*Fischer吲哚合成[1](參見腳註)；方法F[2]；**S2***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 7.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 7.02 - 6.86 (m, 2H), 4.33 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.23 -3.02 (m,3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.5 (s,3H). LCMS *m/z* 396.0 $[M+H]^+$。
72		*商業核心[2]；**S2;***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.33 -3.27 (m,3H),3.21 -3.06 (m, 2H), 2.68 - 2.50 (m, 2H), 2.36 (dddd, *J* = 12.4, 8.8, 5.3,3.4

化合物	*產物*	*吲哚製備方法；胺偶合方法；非商業胺*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
			Hz, 1H), 1.84 (ddt, *J* = 12.5, 10.4, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 400.1 $[M+H]^+$。
73		*商業核心*[2] *；**S2;***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.23 -3.03 (m,3H), 2.68 - 2.57 (m, 2H). LCMS *m/z* 416.0$[M+H]^+$。
74		*商業核心*[2] *；**S2;***	1H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.74 - 7.54 (m,3H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.29 -3.18 (m, 2H),3.11 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 2H). LCMS *m/z* 398.1 $[M+H]^+$
75		*商業方法F*[2] *；**S2***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 2H), 6.97 (td, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 11.3, 7.8, 0.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.2, 8.8 Hz, 1H),3.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H),3.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.51 (m, 2H), 2.36 (dddd, *J* = 12.3, 8.8, 5.6,3.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 2H). LCMS *m/z* 384.1 $[M+H]^+$。
76		*商業的；方法 F*[2] *；**S2***	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.62 (m,3H), 7.52 - 7.28 (m,3H), 7.17 - 6.83 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.26 -3.99 (m, 2H),3.38 (ddd, *J* = 8.7, 6.9, 1.7 Hz, 1H),3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 1H) 2.5 (2H, 受溶劑遮蔽之峰). LCMS *m/z* 400.3 $[M+H]^+$。

化合物	*產物*	*吲哚製備方法；胺偶合方法；非商業胺*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
77		*商業的；方法F^2.*	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.72 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.12 (m,3H), 6.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H),3.94 (s,3H),3.31 (dt, *J* =3.3, 1.6 Hz, 2H),3.15 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.35 (dddd, *J* = 12.5, 8.8, 5.2,3.6 Hz, 1H), 1.83 (ddt, *J* = 12.6, 10.4, 9.2 Hz, 1H). LCMS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$。
78		*途徑B；方法F^2.*	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.74 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.09 (m, 2H), 6.76 (ddd, *J* = 10.3, 8.5,3.5 Hz, 1H), 6.62 (ddd, *J* = 10.5, 8.5,3.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.34 (m, 1H),3.31 (td, *J* =3.8,3.3, 2.1 Hz, 2H),3.25 -3.05 (m, 2H), 2.75 - 2.51 (m, 2H), 2.41 (dddd, *J* = 12.1, 8.8, 5.7,3.0 Hz, 1H), 1.91 (dq, *J* = 12.4, 9.3 Hz, 1H). LCMS *m/z* 402.2 $[M+H]^+$。
79		*途徑A；方法F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.70 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 4.34 (td, *J* = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.23 - 2.96 (m,3H), 2.66 - 2.41 (m, 2H). LCMS *m/z* 436.1 $[M+H]^+$。
80		*途徑A；方法F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 2H), 4.33 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.24 -3.01 (m,3H), 2.62 - 2.50 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.0$[M+H]^+$。

化合物	*產物*	*吲哚製備方法；胺偶合方法；非商業胺*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
81		*途徑A；方法 F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 11.3, 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.08 (m,3H), 4.35 (td, *J* = 7.6, 6.9 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.25 -3.03 (m,3H), 2.65 - 2.40 (m, 2H). LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$。
82		*途徑B；方法 F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.40 (m,3H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.25 -3.08 (m,3H), 2.68 - 2.52 (m, 2H). LCMS *m/z* 400.2 $[M+H]^+$。
83		*Fisher吲哚合成[3] (參見腳註)；方法F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.72 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.06 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 10.4, 8.6 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.22 -3.00 (m,3H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 1.7 Hz,3H). LCMS *m/z* 414.2 $[M+H]^+$。
84		*Fisher吲哚合成[4] (參見腳註)；方法F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.20 (m, 4H), 6.80 (dd, *J* = 10.4, 8.6 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.24 -3.14 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 1.7 Hz,3H). LCMS *m/z* 396.1 $[M+H]^+$。
85		*途徑B；方法 F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.43 - 7.26 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 11.3, 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.35 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.20 (m, 2H)3.10 (dd, *J* =

化合物	*產物*	*吲哚製備方法；胺偶合方法；非商業胺*	*^{1}H NMR；LCMS m/z [M+H]$^+$*
			9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 2H). LCMS *m/z* 400.1 $[M+H]^+$。
86		*商業方法F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.64 (dq, *J* = 7.7, 1.3 Hz,3H), 7.48 (ddd, *J* = 7.8, 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.11 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.27 -3.19 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H). LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$。
87		*商業的；方法F^2；**S2.***	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.75 - 7.56 (m,3H), 7.35 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (dddd, *J* = 23.8, 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 2H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.27 -3.15 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.51 (m, 2H). LCMS *m/z* 382.3 $[M+H]^+$。

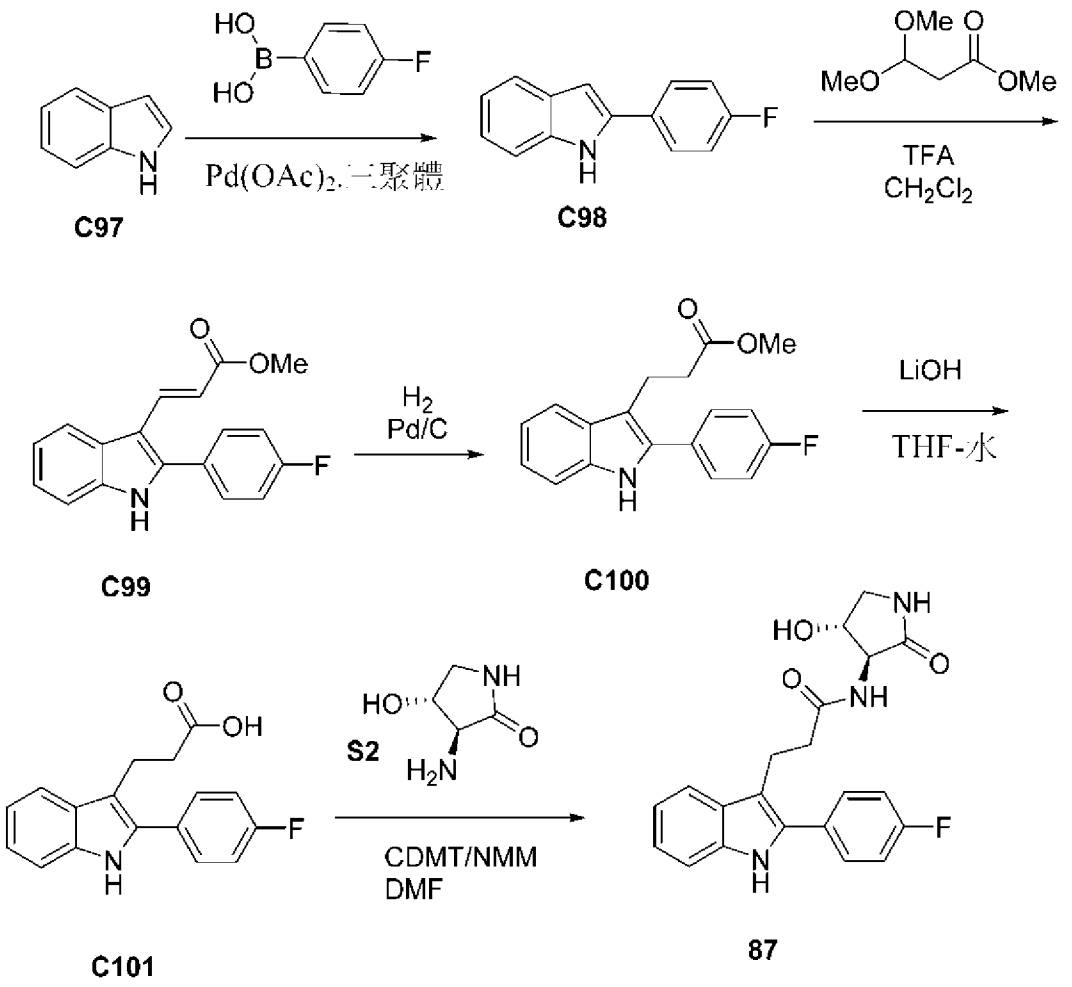
1.製備化合物**71**中使用之吲哚核心藉由加熱含4-氟-N-[(E)-1-(鄰甲苯基)亞乙基胺基]苯胺與$BF_3.OEt_2$之二甲苯來製備。

2.藉由逆相HPLC純化。方法：C18 Waters Sunfire管柱(30 × 150 mm，5微米)。梯度：$MeCN/H_2O$ + 0.2%甲酸。

3.吲哚核心經由Fischer吲哚合成方法由(3-氟-2-甲基-苯基)肼及1-(4-氟苯基)乙酮製備。參見對於製備化合物**95**所描述之程序。

4.吲哚核心經由Fischer吲哚合成方法由(3-氟-2-甲基-苯基)肼及1-苯基乙酮製備。

化合物87之替代製備I (吲哚製備途徑C)



*步驟1. 2-(4-氟苯基)-1H-吲哚(**C98**)之合成*

【0401】 向吲哚(5 g，42.7 mmol)及(4-氟苯基)硼酸(8.96 g，64.0 mmol)於AcOH (200 mL)中之攪拌懸浮液中，添加$Pd(OAc)_2$.三聚體(1.44 g，6.4 mmol)，且在O_2氣球壓力下，在室溫下攪拌混合物16 h。接著，反應混合物經由Celite®墊過濾，用EtOAc (500 mL)洗滌。濾過物用水、飽和$NaHCO_3$溶液、鹽水溶液洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析(梯度：0-10% EtOAc/庚烷)純化，得到產物2-(4-氟苯基)-1H-吲哚(5.5 g，61%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 7.9 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H). LCMS m/z 212.4 $[M+H]^+$。

*步驟2. (E)-3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯(**C99**)之合成*

【0402】 將2-(4-氟苯基)-1H-吲哚(1.0 g，4.76 mmol)及3,3-二甲氧基丙酸甲酯(0.81 mL，5.7 mmol)懸浮於二氯甲烷(15 mL)中。經由注射器快速添加三氟乙酸(2.00 mL，26 mmol)，產生澄清棕色溶液。將反應混合物加熱至40℃持續三小時。反應物用二氯甲烷(15 mL)稀釋，得到琥珀色溶液，該琥珀色溶液用$NaHCO_3$飽和水溶液(25 mL)洗滌，得到鮮黃色/淺琥珀色雙相混合物。分離各相，且用飽和$NaHCO_3$ (30 mL)洗滌有機層，接著乾燥($MgSO_4$)且過濾。在氮氣流下濃縮混合物隔夜。獲得呈黃色粉末之粗產物。將產物溶解於最小2-MeTHF中，且添加戊烷，直至懸浮液變得輕微混濁為止。將懸浮液靜置隔夜，且將沈澱濾出。濾餅用庚烷(2 × 15 mL)洗滌，且在40℃下真空乾燥，得到呈黃色粉末狀之產物。(E)-3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯(1.30 g，86%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.41 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H),3.79 (s,3H). LCMS *m/z* 295.97 $[M+H]^+$。

*步驟3.3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(**C100**)之合成*

【0403】 向(E)-3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯(7 g，0.02 mol)於EtOAc (350 mL)中之溶液中，添加鈀/碳(4 g，10% w/w，0.004 mol)，且在H_2氛圍(氣囊壓力)下，在室溫下攪拌2 h。反應混合物經由Celite®墊過濾且用EtOAc (400 mL)洗滌。濃縮濾液，得到3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(7.1 g，100%)。^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 11.2 (s, 1H), 7.65 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 7.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H),3.53 (s,3H),3.10 (t, J = 15.9 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 15.9 Hz, 2H). LCMS m/z 298.21 $[M+H]^+$。產物無需進一步純化即直接用於後續步驟中。

*步驟4.3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**C101**)之合成*

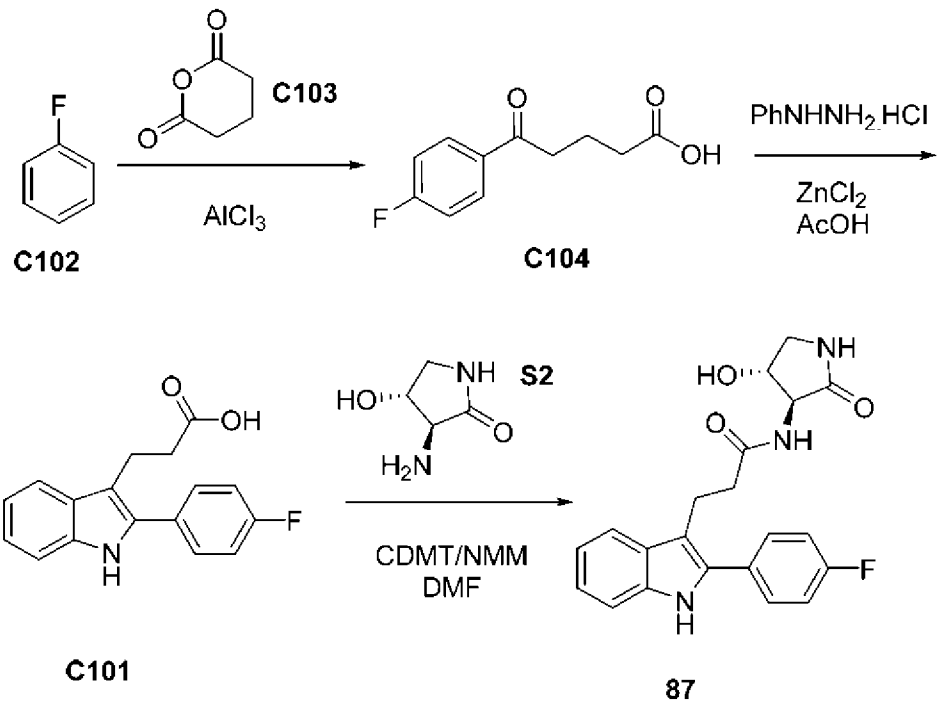
【0404】將3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(14.4 g，0.05mol)於THF (300 mL)、MeOH (300 mL)及H_2O (250 mL)中之攪拌溶液冷卻至-10℃。以逐份方式緩慢添加LiOH.H_2O (10.1 g，0.24 mol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。蒸發混合物，且添加冰冷水(200 mL)，用1M HCl (400 mL，冷溶液)將pH調整至pH~ 2。攪拌混合物10分鐘，過濾且乾燥，得到3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(12.9 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.65 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.10 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8 Hz, 1H),3.06 (t, J = 16.4 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 16 Hz, 2H). LCMS m/z 284.21 $[M+H]^+$。

*步驟5.3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**87**)之合成*

【0405】在室溫下，攪拌3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C101** (40 g，120.0 mmol)及(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(鹽酸鹽) **S2**(23.8 g，156.0 mmol)於DMF (270 mL)中之混合物5分鐘。添加CDMT (27.2 g，154.9 mmol)及NMM (53 mL，482.1 mmol)，且在室溫下攪拌混合物2 h。將混合物倒入水(140 mL)中，且接著在室溫下攪拌1 h，接著

過濾且用水(50 mL)洗滌固體。在加熱(回流)及攪拌下，將固體溶解於1:1 IPA/水(~400 mL，直至所有固體溶解為止)中。使混合物緩慢冷卻至室溫隔夜。將混合物冷卻至0℃且攪拌以使晶體碎裂以進行過濾。接著，過濾出晶體，用冷的1:1 IPA/水沖洗，得到茶色固體(45 g)。將固體溶解於IPA (200 mL)中且加熱至80℃以溶解固體。添加活性炭(10 g)，且在攪拌下加熱混合物30分鐘。經由Celite®過濾混合物且減壓移除溶劑。向固體中添加40:60 IPA/水之混合物(350 mL)，且加熱混合物，直至所有固體溶解為止。使混合物在5 h內冷卻至室溫。在混合物內沈澱出固體。接著，將混合物冷卻至0℃且攪拌1 h。過濾出固體且在漏斗上風乾1 h，接著在55℃下真空乾燥隔夜，得到產物。3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(36.6 g，79%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.63 (ddt, J = 8.6, 5.1, 2.7 Hz, 3H), 7.35 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.26 -3.18 (m, 2H),3.10 (dd, J = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 2H). LCMS m/z 382.05 $[M+H]^+$。藉由NMR，產物含有0.23重量% IPA (1439 ppm IPA，藉由殘餘溶劑分析)。藉由(qNMR)，純度為99.5%。

化合物87之替代製備II (吲哚製備途徑D)



*步驟1. 5-(4-氟苯基)-5-側氧基-戊酸(**C104**)之合成*

【0406】 在0℃下，在15分鐘時段內，向$AlCl_3$ (13.9 g，0.10 mol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌懸浮液中，添加四氫哌喃-2,6-二酮(5.93 g 0.05 mol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液，且攪拌30 min。接著，在0℃下，在15 min時段內，向反應混合物中添加氟苯(5 g，0.05 mol)，使其逐漸升溫至室溫且攪拌16 h。接著，在攪拌下，將反應混合物添加至冰水(50 mL)中。過濾所得固體，得到淡黃色固體。固體用3% NaOH溶液(50 mL)及二氯甲烷(50 mL)稀釋。在0℃下，分離水層且用1N HCl酸化。接著，混合物用EtOAc (100 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。接著，固體用戊烷洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體狀之5-(4-氟苯基)-5-側氧基-戊酸(6 g，53%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H),3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H). LCMS m/z 211.18 $[M+H]^+$。

*步驟2.3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**C101**)之合成*

【0407】 將苯肼(鹽酸鹽) (375.7 g，2.6 mol)與5-(4-氟苯基)-5-側氧基-戊酸(507.7 g，2.4 mol)，合併於配備有頂置式攪拌器、溫度探針及回流冷凝器之12 L三頸圓底燒瓶中。添加AcOH (5 L)。開始攪拌且添加$ZnCl_2$ (605 g，4.44 mol)。在幾分鐘之後，白色懸浮液快速增稠(歸因於肼中間物之形成)。添加大致500 mL額外AcOH以輔助攪拌。接著，將反應物加熱至100℃持續三小時。將反應物冷卻至室溫且倒入水(大致6 L)中。混合物用EtOAc (大致8 L)萃取。萃取物用水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且真空蒸發，得到金黃色固體。固體用大致4 L 10% EtOAc/DCM濕磨，且過濾。濾餅用50%二氯甲烷/庚烷(大致1 L)洗滌。將濾餅溶解於40% EtOAc/二氯甲烷(大致2 L)中，且經由矽膠塞過濾。塞用40% EtOAc/二氯甲烷溶離，直至已溶離出產物(藉由TLC (25% EtOAc/二氯甲烷)檢查)為止。真空蒸發濾液，得到382.6 g灰白色固體(收穫物1)。將所有濾液合併且真空蒸發。將殘餘固體溶解於10% EtOAc/二氯甲烷(大致1 L)中，且在ISCO Torrent上之3 kg矽膠柱上進行層析(10% EtOAc/二氯甲烷之等度梯度)。將產物級分合併且真空蒸發，得到黃色固體，該黃色固體用二氯甲烷漿化，在氮氣流下冷卻且過濾。濾餅用50%二氯甲烷/庚烷洗滌且真空乾燥，得到244.2 g產物(收穫物2)。總而言之，兩個收穫物得到3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(626.8 g，93%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.28 (m,3H), 7.11 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H),3.17 - 2.85 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114.53 ppm.

LCMS *m/z* 284.15 $[M+H]^+$。

*步驟3.3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲唑-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**87**)之合成*

【0408】對在氮氣下之3 L三頸RBF配備150 mL加料漏斗及熱電偶，接著負載3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲唑-3-基]丙酸(77.2 g，228.6 mmol)、(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(鹽酸鹽) (36.6 g，239.9 mmol)及CDMT (44.2 g，251.7 mmol)。添加DMF (320 mL)，且將橙色漿液冷卻至-5℃ (丙酮/鹽水/乾冰)。在75分鐘內，經由漏斗添加NMM (88 mL，800.4 mmol)以將內部溫度保持在<0℃。在-10與0℃之間攪拌漿液1小時，接著使其在2小時內逐漸升溫至環境溫度。添加額外試劑(初始量之10%)，且在環境溫度下攪拌混合物隔夜。在60分鐘內添加水(850 mL)，將內部溫度維持在<25℃下(冰浴)。此緩慢水添加使得在沈澱出產物之前任何可見鹽完全溶解。在環境溫度下攪拌所得黏稠漿液隔夜。藉由過濾回收固體，且用水(3 × 500 mL)洗滌。在環境溫度下，在空氣流下乾燥固體，接著藉由結晶來純化。

*3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲唑-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**87**)之結晶*

【0409】在氮氣氛圍下，向配備有加料漏斗及熱電偶之2 L 3頸燒瓶中饋入粗3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲唑-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(89.5 g)於IPA (225 mL，2.5體積)中之淺棕色懸浮液。將漿液加熱至50℃，且添加水(675 mL，7.5體積)，直至觀測到固體幾乎完全溶解為止。將溫度調整至70℃以達成完全溶解，得到澄清琥珀色溶液。在30分鐘之後，移除熱源，且在維持氮氣氛圍同時平緩地攪拌下將混

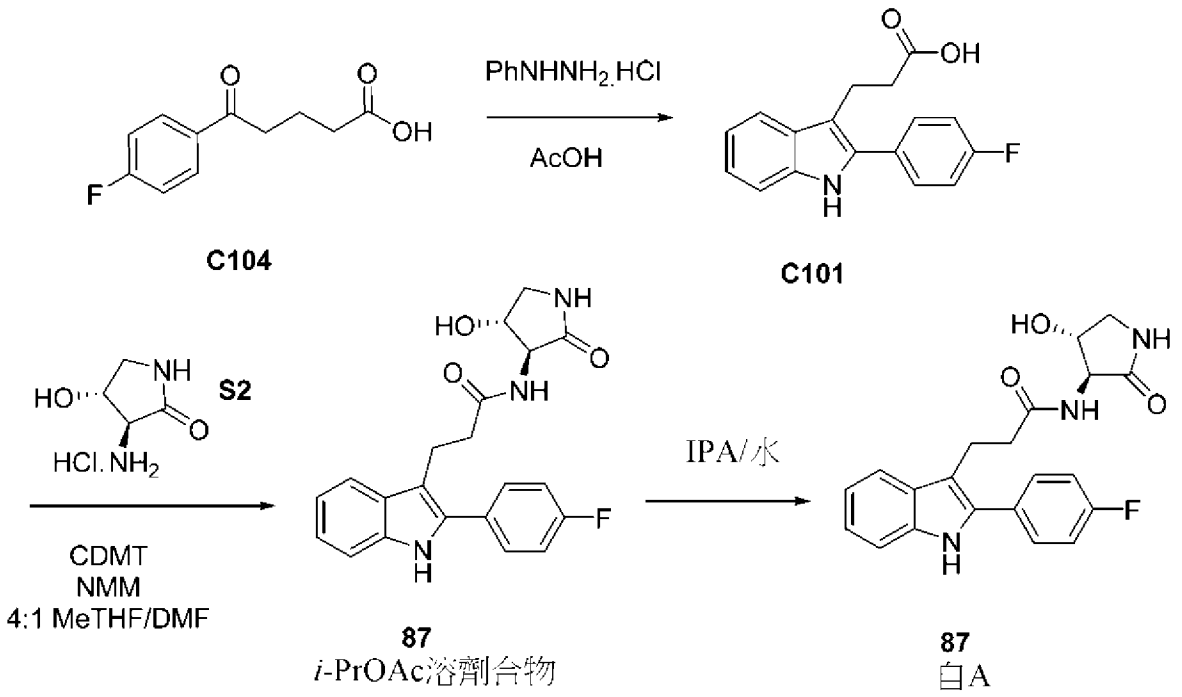
合物冷卻至環境溫度過週末。藉由過濾回收固體，用IPA:H_2O =1:2 (2 ×300 mL，2 ×3.3體積)洗滌，在空氣流下乾燥隔夜，得到產物。3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(84.8 g，92%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m,3H), 7.12 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H),3.38 (s, 1H),3.11 -3.00 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H). LCMS m/z 382.15 $[M+H]^+$。

*3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**87**)之結晶*

【0410】 向配備有加料漏斗及熱電偶之2 L 3頸燒瓶中饋入粗3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺於IPA (225 mL，2.5體積)中之淺棕色懸浮液。將漿液加熱至50℃，且添加水(675 mL，3體積)，直至觀測到固體幾乎完全溶解為止。在氮氣下，將溫度增加至70℃(完全溶解，得到澄清琥珀色溶液)。在30分鐘之後，移除熱源，且在氮氣氛圍下平緩地攪拌情況下將混合物冷卻至環境溫度過週末。藉由過濾回收固體，且用IPA:H_2O = 1:2 (2 ×300 mL)洗滌。在空氣流下乾燥固體隔夜，得到產物。3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(84.8 g，92%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m,3H), 7.12 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H),

5.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H),3.38 (s, 1H),3.11 -3.00 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H). LCMS *m/z* 382.15 $[M+H]^+$。

化合物87之大規模製備



*步驟1.3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**C101**)之合成*

【0411】 向**C104** (100.0 g，1.0當量)及苯肼鹽酸鹽(72.2 g，1.05當量)之混合物中饋入AcOH (800 mL，8體積)。攪動混合物且加熱至85℃持續16小時。將批料冷卻至22℃。施加真空且在<70℃下蒸餾批料至~3總體積。將批料冷卻至19-25℃。向反應器中饋入iPrOAc (800 mL，8體積)，且接著饋入水(800 mL，8體積)。將內部溫度調整至20-25℃，且攪拌雙相混合物不少於0.5 h。終止攪拌，且分離各相不少於0.5 h。移除下層水層。向反應器中饋入1 N HCl (500 mL，5體積)。將內部溫度調整至20-25℃，且攪拌雙相混合物不少於0.5 h。終止攪拌，且分離各相不少於0.5 h。移除下層水層。向反應器中饋入1 N HCl (500 mL，5體積)。將內部溫度調整至20-25℃，且攪拌雙相混合物不少於0.5 h。終止攪拌，且分離各

相不少於0.5 h。移除下層水層。向反應器中饋入水(500 mL，5體積)。將內部溫度調整至20-25℃，且攪拌雙相混合物不少於0.5 h。終止攪拌，且分離各相不少於0.5 h。移除下層水層。向反應器中饋入水(500 mL，5體積)。將內部溫度調整至20-25℃，且攪拌雙相混合物不少於0.5 h。終止攪拌，且分離各相不少於0.5 h。移除下層水層。在<75℃下真空蒸餾有機相至3總體積。向反應器中饋入甲苯(1000 mL，10體積)。在<75℃下真空蒸餾有機相至5總體積。向反應器中饋入甲苯(1000 mL，10體積)。在<75℃下真空蒸餾有機相至5總體積。將所得漿液加熱至85℃之內部溫度，直至達成固體完全溶解為止。在85℃下攪拌混合物0.5 h，且接著在5 h內冷卻至19-25℃之內部溫度。在25℃下攪拌混合物不少於2 h。過濾漿液。濾餅用甲苯(1 × 2體積(200 mL)及1 × 1.5體積(150 mL))洗滌。在60℃下，在氮氣排放下真空乾燥固體，得到產物**C101** (95.03 g，70%)。

藉由對形式A之再結晶，化合物87之純化

【0412】向反應器中饋入呈iPrOAc溶劑合物之化合物**87** (在針對iPrOAc含量校正之後，17.16 g，1.0當量)。向反應器中饋入IPA (77 mL，4.5體積)與水(137 mL，8體積)之混合物。將漿液加熱至75℃之內部溫度。在10 h內，將批料冷卻至25℃之內部溫度，且接著在25℃下攪拌至少12 h。過濾漿液。濾餅用36/64 IPA/水(2 × 52 mL，2 ×3體積)洗滌。在60℃下，在氮氣排放下真空乾燥固體，得到呈純的結晶形式之化合物**87** (形式A，15.35 g，89%)。

合成程序

【0413】向3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C101** (50 g，1.0當量)、**S2**鹽酸鹽(28.3 g，1.05當量)及CDMT (34.1 g，1.1當量)之混合物

中，饋入2-MeTHF (200 mL，4體積)及DMF (50 mL，1體積)，且攪動混合物。將內部溫度調整至≤13℃。在1 h內，向反應器中饋入NMM (64.5 g，3.5當量)，同時將內部溫度維持在≤20℃。將內部溫度調整至25℃，且在彼溫度下攪拌批料14 h。將批料冷卻至10℃且向其中饋入水(250 mL，5體積)，同時將內部溫度保持在<20℃。接著，將批料升溫至20-25℃。終止攪拌，且分離各相10 min。移除下層水相。在20-25℃下，水層用2-MeTHF (2 × 200 mL，2 × 4體積)反萃取。在20-25℃下，藉由混合10 min及沈降10 min，經合併之有機相用1 N HCl (500 mL，10體積)洗滌。移除下層水相。在20-25℃下，藉由對於每一次洗滌混合10 min及沈降10 min，有機相用0.25 N HCl (2 × 250 mL，2 × 5體積)洗滌。在每一次洗滌之後，移除下層水相。在20-25℃下，藉由混合10 min及沈降10 min，有機相用水(250 mL，5體積)洗滌。向反應器中饋入20 wt% Nuchar RGC®，且攪拌4 h。反應混合物經由celite®墊過濾。反應器及celite®墊用2-MeTHF沖洗。在<50℃下真空蒸餾經合併之有機物至5總體積。向反應器中饋入iPrOAc (500 mL，10體積)。在<50℃下真空蒸餾有機相至5總體積。向混合物中饋入額外iPrOAc (400 mL，8體積)，且重複真空蒸餾。向混合物中饋入額外iPrOAc (250 mL，5體積)，將其加熱至75℃之內部溫度且攪拌5 h。在5 h內，將漿液冷卻至25℃，且攪拌不少於12 h。過濾漿液且濾餅用iPrOAc (2 × 50 mL，2 × 1體積)洗滌。在55-60℃下，在氮氣排放下真空乾燥固體，得到呈iPrOAc溶劑合物之化合物87 (60.38 g (包括9.9% w/w iPrOAc)，80.8%產率)。

化合物87之形式A

【0414】 在乾燥之後，將化合物87水合物形式轉化為經脫水、純的

結晶形式(形式A)。

化合物87之水合物形式A

【0415】 向化合物**87** (含有~2.5 - 11 wt% iPrOAc之溶劑合物，1.0當量)中，添加IPA (4.5體積)與水(8體積)之混合物。將漿液加熱至75℃之內部溫度，且熱過濾。將濾液冷卻至25℃持續至少12 h。過濾漿液。用36/64 IPA/水(2 ×3體積)洗滌濾餅。在55-60℃下，在氮氣排放下真空乾燥固體。分離出呈水合物形式之產物。

化合物87之IPAC溶劑合物：

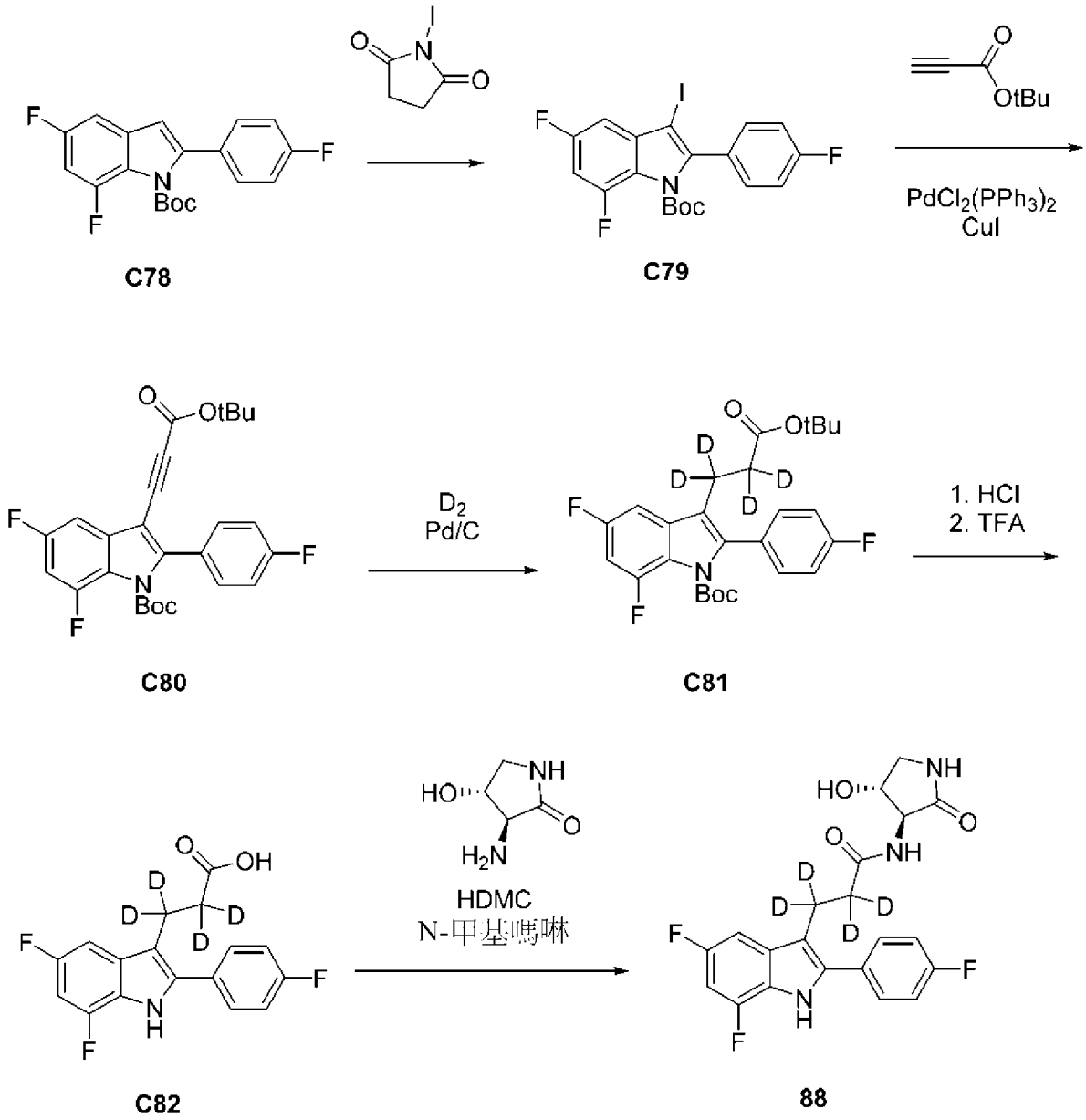
【0416】 在乾燥之後，上文所描述之大規模合成得到含有~2.5 - 11 wt% iPrOAc之iPrOAc溶劑合物。

化合物87之非晶形式

【0417】 將~1 g化合物**87**溶解於22 mL丙酮中。使用Genevac，蒸發溶液。在60℃下真空乾燥所得固體隔夜。已乾燥固體為非晶形式。

化合物88

2,2,3,3-四氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(88)



*步驟1. 5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-1-甲酸第三丁酯(**C79**)*

【0418】 向在0℃下之5,7-二氟-2-(4-氟苯基)吲哚-1-甲酸第三丁酯 **C78** (3.1 g，8.9 mmol)於$CHCl_3$ (50 mL)中之溶液中，添加1-碘吡咯啶-2,5-二酮(2.3 g，10.2 mmol)。在0℃下攪拌混合物3 h。添加額外1-碘吡咯啶-2,5-二酮。反應物用飽和Na_2SO_3 (20 mL)淬滅，接著用水(30 mL)稀釋。分離有機層，且水層用CH_2Cl_2 (3 × 50 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。用庚烷洗滌殘餘固體，得到不經進一步純化即使用之呈白色固體狀之產物(4.1 g，91%)。LCMS *m/z* 472.9 $[M+H]^+$。

*步驟2.3-(3-第三丁氧基-3-側氧基-丙-1-炔基)-5,7-二氟-2-(4-氟苯基)吲哚-1-甲酸第三丁酯(**C80**)*

【0419】向在氬氣下之5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-3-碘-吲哚-1-甲酸第三丁酯**C79** (262 mg，0.6 mmol)、K_2CO_3 (153 mg，1.1 mmol)及DME (4 mL)之溶液中，添加丙-2-炔酸第三丁酯(349 mg，2.8 mmol)、$PdCl_2PPh_3$ (38 mg，0.05 mmol)及CuI (22 mg，0.12 mmol)。密封燒瓶且在70℃下攪拌反應混合物隔夜。真空濃縮混合物。藉由矽膠層析(梯度：0-15% EtOAc/己烷)純化，得到產物(139 mg，51%)。LCMS *m/z* 472.5 $[M+H]^+$。

*步驟3.3-(3-第三丁氧基-1,1,2,2-四氘-3-側氧基-丙基)-5,7-二氟-2-(4-氟苯基)吲哚-1-甲酸第三丁酯(**C81**)*

【0420】向含有3-(3-第三丁氧基-3-側氧基-丙-1-炔基)-5,7-二氟-2-(4-氟苯基)吲哚-1-甲酸第三丁酯**C80** (111 mg，0.24 mmol)及鈀/碳(25 mg，0.02 mmol)之燒瓶中，添加EtOAc (10 mL)。在氣球壓力下，使反應混合物經受D_2氛圍。對系統抽真空，接著用D_2 (×3)再填充，且攪拌反應混合物隔夜。經由Celite®過濾且真空濃縮，得到產物(86 mg，51%)。LCMS *m/z* 480.2 $[M+H]^+$。

*步驟4.2,2,3,3-四氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**C82**)*

【0421】向3-(3-第三丁氧基-3-側氧基-丙-1-炔基)-5,7-二氟-2-(4-氟苯基)吲哚-1-甲酸第三丁酯**C81** (86 mg)中，添加HCl溶液(2 mL，4 M，8.0 mmol)，且攪拌混合物2 h。真空濃縮混合物，得到不經進一步純化即使用之2,2,3,3-四氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(48

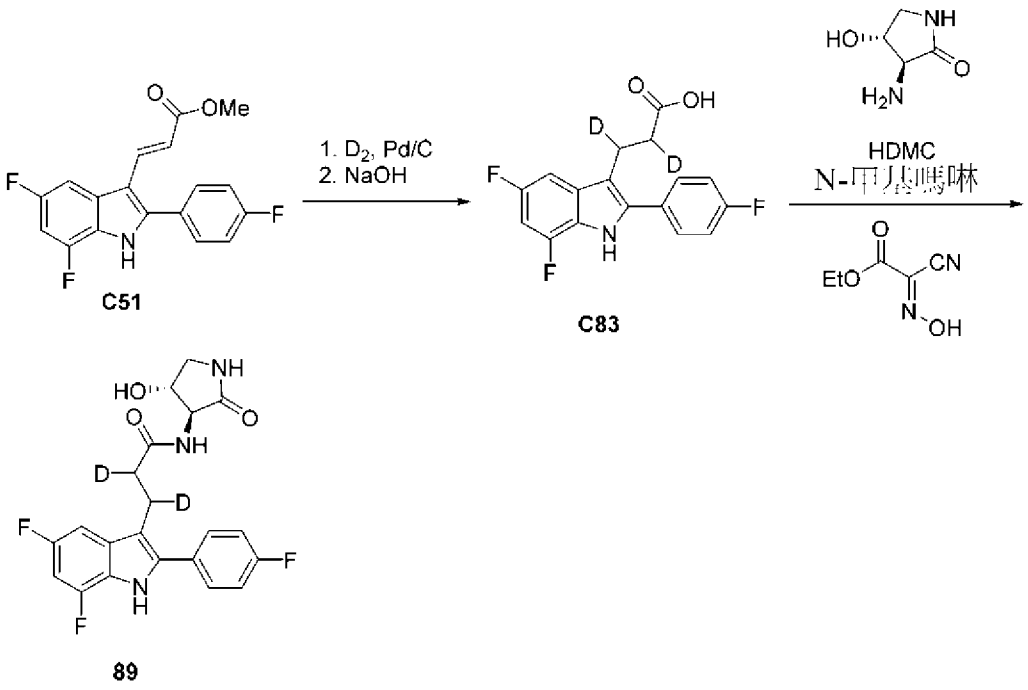
mg，51%)。LCMS *m/z* 323.3 $[M+H]^+$。添加2,2,3,3-四氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸於CH_2Cl_2 (2 mL)及TFA (500 μL，6.5 mmol)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1 h。真空濃縮混合物。藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷)純化，得到產物(55 mg，48%)。LCMS *m/z* 377.7 $[M+H]^+$。

*步驟5.2,2,3,3-四氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**88**)*

【0422】在室溫下，攪拌2,2,3,3-四氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C82** (48 mg，0.15 mmol)及六氟磷酸[(5-氯-3-氧離子基-苯并三唑-3-鎓-1-基)-嗎啉基-亞甲基]-二甲基-銨(68 mg，0.15 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液5 min。添加(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(19 mg，0.16 mmol)及4-甲基嗎啉(65 μL，0.6 mmol)於DMF (500 μL)中之混合物。攪拌混合物1 h。添加水且用EtOAc (2 × 5 mL)萃取混合物。將經合併之有機層用H_2O (2 mL)、鹽水(2 mL)洗滌、經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(梯度：0-100% EtOAc/己烷)純化，得到產物(32 mg，48%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.77 - 7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m,3H), 6.73 (ddd, *J* = 11.0, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H). LCMS *m/z* 422.5 $[M+H]^+$。

化合物89

*2,3-二氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**89**)之合成*



步驟1. 2,3-二氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯之合成

【0423】 向在氮氣氛圍下之(E)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸甲酯**C51** (28 mg，0.078 mmol)於EtOAc (4 mL)中之溶液中，添加鈀/碳催化劑(9 mg，0.008 mmol)。在氣球壓力下，使反應混合物經受D_2氛圍。對系統抽真空，接著用D_2 (×3)再填充，且攪拌反應混合物隔夜。經由celite®過濾且真空濃縮，得到產物(26 mg，82%)。LCMS *m/z*335.4 $[M+H]^+$。

*步驟2. 2,3-二氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**C83**)之合成*

【0424】 向2,3-二氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸甲酯(26 mg)於THF (1 mL)及NaOH (500 μL，2 M，1.0 mmol)中之溶液中，添加NaOH (500 μL，2 M，1.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。向反應混合物中添加EtOAc及H_2O，接著用額外EtOAc (3 × 2 mL)萃取。

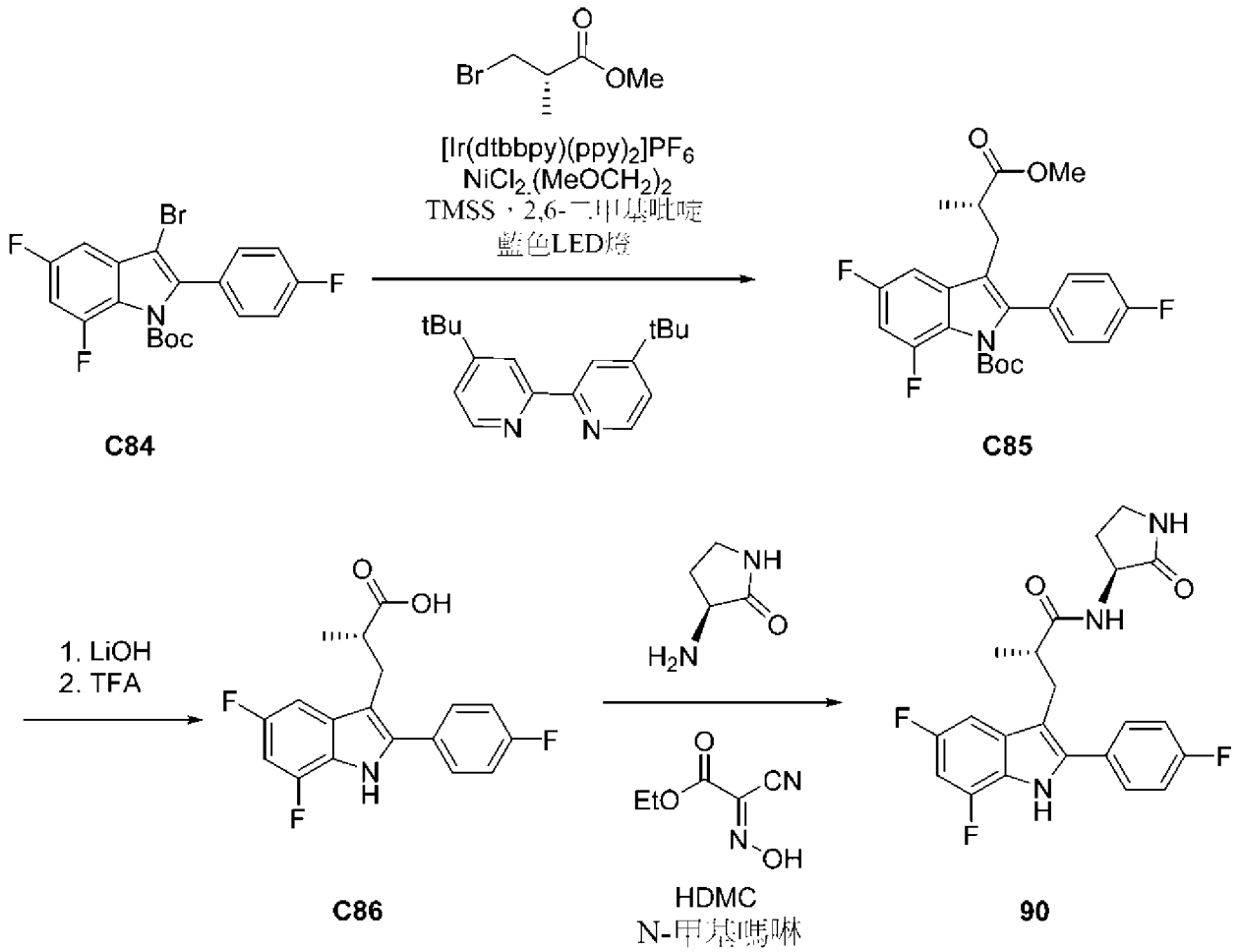
經合併之有機層用H_2O (1 × 2 mL)、鹽水(1 × 2 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾燥，得到產物(25 mg，92%)。LCMS *m/z* 321.3 $[M+H]^+$。

*步驟4. 2,3-二氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**89**)之合成*

【0425】 攪拌2,3-二氘-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C83** (28 mg，0.09 mmol)及(2E)-2-氰基-2-羥亞胺基-乙酸乙酯(13 mg，0.09 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液5 min，接著添加六氟磷酸[(5-氯-3-氧離子基-苯并三唑-3-鎓-1-基)-嗎啉基-亞甲基]-二甲基-銨(40 mg，0.09 mmol)。在室溫下攪拌混合物10 min，接著添加(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(11 mg，0.09 mmol)及4-甲基嗎啉(39 μL，0.4 mmol)於DMF (500 μL)中之混合物。攪拌反應物額外一小時。添加水且用EtOAc (3 × 2 mL)萃取混合物。經合併之有機層用H_2O (1 × 2 mL)、鹽水(1 × 2 mL)洗滌、經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析純化，得到產物(14 mg，33%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.76 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 7.06 (m,3H), 6.73 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.75 -3.44 (m, 2H),3.25 -3.04 (m,3H), 2.84 (s, 1H), 2.68 - 2.49 (m, 1H). LCMS *m/z* 419.5 $[M+H]^+$。

化合物90

*(2S)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-甲基-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**90**)*



*步驟1. 5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-3-[(2S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基]吲哚-1-甲酸第三丁酯(**C85**)*

【0426】 對3-溴-N-第三丁基-5,7-二氟-2-(4-氟苯基)吲哚-1-甲醯胺 **C84** (600 mg，1.41 mmol)、(2S)-3-溴-2-甲基-丙酸甲酯(200 mg，1.1 mmol)、三(三甲基矽烷基)矽烷(265 mg，1.1 mmol)、2,6-二甲基吡啶(380 mg，3.5 mmol)及$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (3 mg，0.003 mmol)於DME (6 mL)中之混合物進行脫氣。製備$NiCl_2.(OMeCH_2)_2$ (10 mg，0.05 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基(10 mg，0.04 mmol)於DME (2 mL)中之混合物，且向反應物中添加100 μL此混合物。將混合物脫氣額外一分鐘，接著用藍色LED燈照射隔夜。用EtOAc及$NaHCO_3$水溶液稀釋反應混合物。有機層用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。藉由矽膠層析(0-100%

EtOAc/庚烷)純化，得到產物(600 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 7.40 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 6.97 (m,3H), 6.80 (ddd, *J* = 11.9, 9.5, 2.3 Hz, 1H),3.32 (s,3H), 2.78 (dd, *J* = 13.9, 6.7 Hz, 1H), 2.60 - 2.34 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz,3H). LCMS *m/z* 448.1 $[M+H]^+$。

*步驟2. (2S)-3-[1-第三丁氧羰基-5,7-二氟-2-(4-氟苯基)吲哚-3-基]-2-甲基-丙酸(**C86**)*

【0427】 向5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-3-[(2S)-3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基]吲哚-1-甲酸第三丁酯**C85** (350 mg，0.8 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中，添加LiOH (30 mg，1.3 mmol)，隨後添加水(3 mL)，接著在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物，且將其再溶解於EtOAc及水中。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。接著，將產物溶解於TFA (5 mL)及CH_2Cl_2 (5 mL)中，且攪拌2 h。真空濃縮混合物且無需進一步純化即用於後續步驟中(150 mg，32%)。LCMS *m/z* 334.4 $[M+H]^+$。

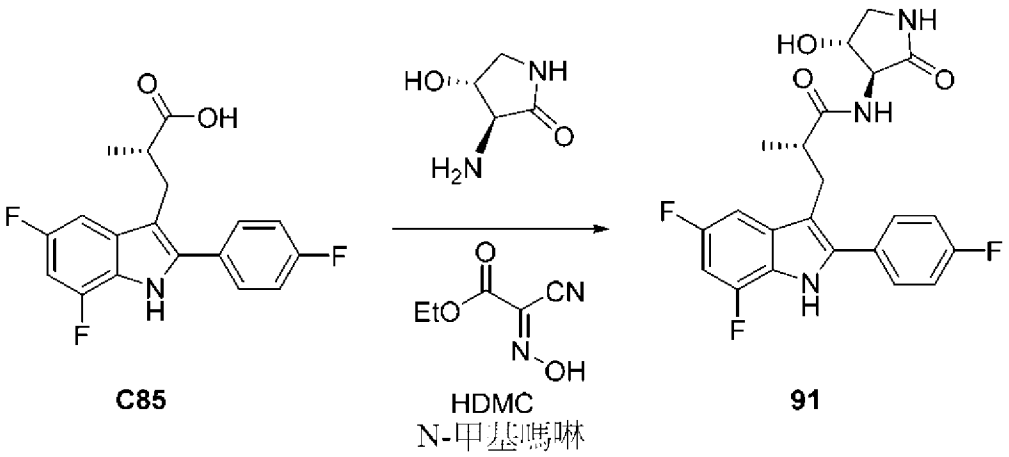
*步驟3. (2S)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-甲基-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**90**)*

【0428】 向(2S)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-甲基-丙酸**C86** (25 mg，0.08 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中，添加HDMC (33 mg，0.07 mmol)及(2E)-2-氰基-2-羥亞胺基-乙酸乙酯(12 mg，0.08 mmol)。在室溫下攪拌反應物10 min，接著添加(3S)-3-胺基吡咯啶-2-酮(10 mg，0.1 mmol)及N-甲基嗎啉(35 mg，0.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著過濾且藉由逆相層析(C18管柱；梯度：$MeCN/H_2O$ + 0.1% TFA)來純化，得到產物(20 mg，47%)。^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.53 (m,3H), 7.48 - 7.17 (m,3H), 6.95 (ddd, *J* = 11.7, 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.26 (dt, *J* = 10.2, 8.3 Hz, 1H),3.24 - 2.88 (m,3H), 2.81 - 2.60 (m, 2H), 2.10 (dtd, *J* = 12.4, 6.2,3.1 Hz, 1H), 1.39 (dq, *J* = 12.1, 9.2 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz,3H). LCMS *m/z* 416.2 $[M+H]^+$。

化合物91

*(2S)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]-2-甲基-丙醯胺(**91**)*

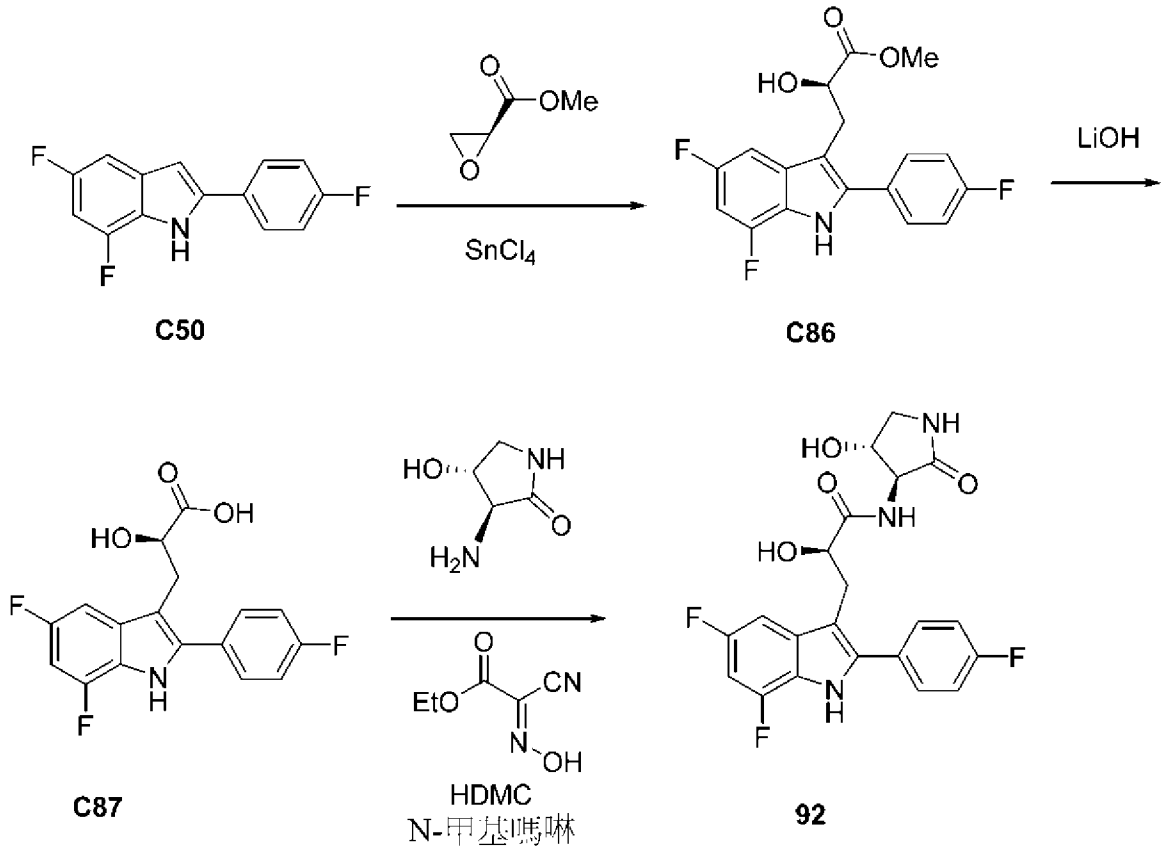


*(2S)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]-2-甲基-丙醯胺(**91**)之合成*

【0429】 使用**S2**作為胺，如對於化合物**90**所描述，由**C85**及**S2**製備化合物**91**。藉由逆相層析(C18管柱；梯度：MeCN/H_2O + 0.1% TFA)純化，得到產物(25 mg，36%)。^{1}H NMR (300 MHz, 丙酮-d6) δ 10.73 (s, 1H), 7.86 - 7.61 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.12 -3.79 (m, 2H),3.46 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H),3.23 (dd, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 1H),3.14 - 2.82 (m,3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz,3H). LCMS *m/z* 432.1 $[M+H]^+$。

化合物92

*(2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-羥基-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**92**)*



*步驟1. (2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-羥基-丙酸甲酯(**C86**)*

【0430】向在0℃下之5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚**C50** (1000 mg，4.0 mmol)及(2R)-環氧乙烷-2-甲酸甲酯(500 mg，4.9 mmol)於CCl_4 (20 mL)中之溶液中，添加$SnCl_4$ (6 mL，1 M，6.0 mmol)。攪拌反應物2 h。反應物用$NaHCO_3$水溶液淬滅，且用CH_2Cl_2萃取。有機層用鹽水洗滌，且接著經Na_2SO_4乾燥。藉由矽膠層析(梯度：0-50% EtOAc/己烷)純化，得到產物(200 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 10.79 (s, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 2H), 7.40 - 7.17 (m,3H), 6.85 (ddd, *J* = 11.1, 9.6,

2.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 2H),3.63 (s,3H),3.38 -3.28 (m, 1H),3.23 - 3.12 (m, 1H). LCMS *m/z* 350.4 $[M+H]^+$。

*步驟2.(2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲唑-3-基]-2-羥基-丙酸(**C87**)*

【0431】 向(2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲唑-3-基]-2-羥基-丙酸甲酯**C86** (200 mg，0.6 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中，添加LiOH (22 mg，0.92 mmol)，隨後添加水(2 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜，接著真空濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc及水中。有機層用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥，得到不經進一步純化即使用之產物(150 mg，46%)。LCMS *m/z* 336.3 $[M+H]^+$。

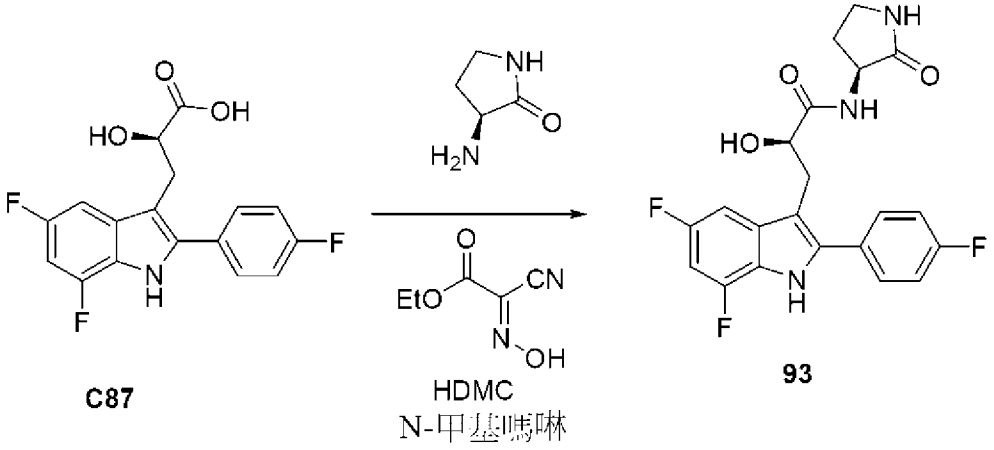
*步驟3.(2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲唑-3-基]-2-羥基-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**92**)*

【0432】 向(2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲唑-3-基]-2-羥基-丙酸**C87** (53 mg，0.1251 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中，添加HDMC (65 mg，0.14 mmol)及(2E)-2-氰基-2-羥亞胺基-乙酸乙酯(20 mg，0.14 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10 min。接著，添加(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮**S2** (16 mg，0.14 mmol)及N-甲基嗎啉(50 mg，0.50 mmol)，且攪拌混合物額外30 min。藉由逆相層析(C18管柱；梯度：$MeCN/H_2O$ + 0.1% TFA)純化，得到產物(30 mg，35%)。^1H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 6.84 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.5,3.2 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H),3.63 (ddd, *J* = 9.5, 7.7, 1.8 Hz, 1H),3.44 (dd, *J* = 14.7,3.2 Hz, 1H),3.25 - 2.98 (m, 2H).

LCMS *m/z* 434.1 $[M+H]^+$。

化合物93

*(2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-羥基-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**93**)*

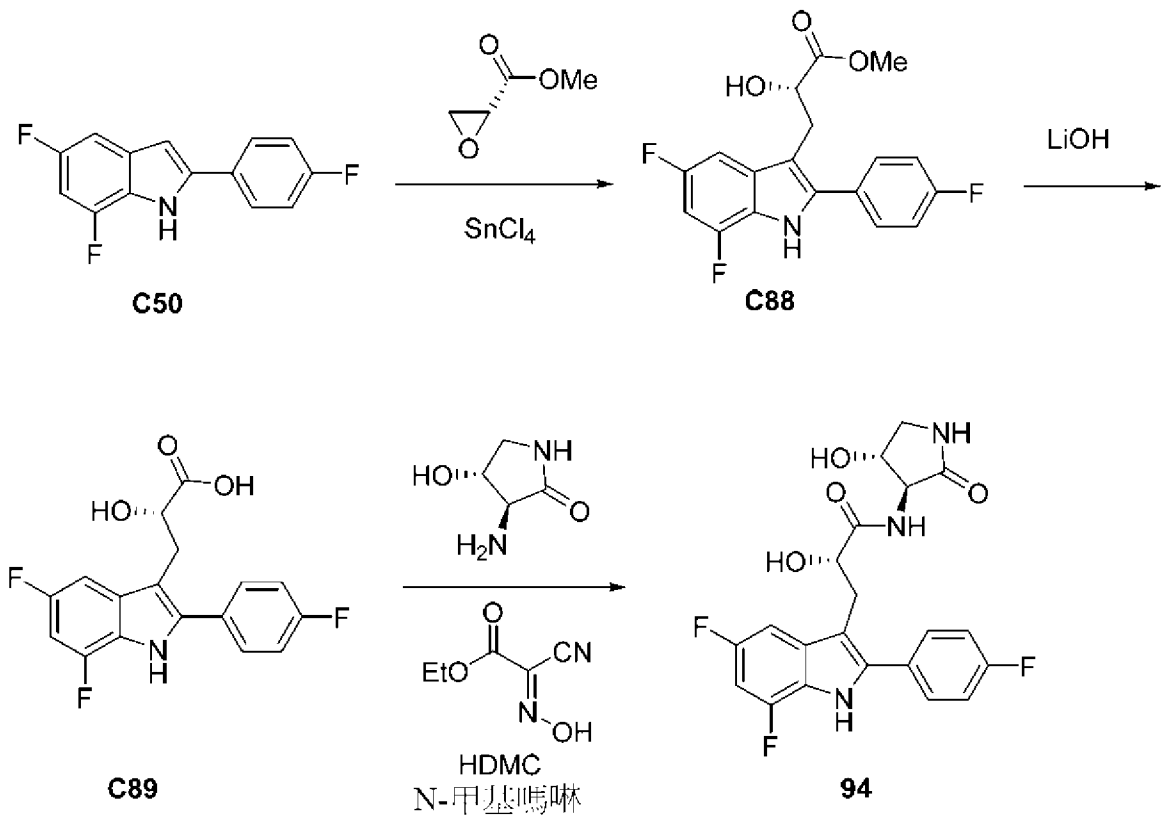


*(2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-羥基-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丙醯胺(**93**)之合成*

【0433】 如對於化合物**90**所描述，由(2R)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-羥基-丙酸**C87** (25 mg，0.06 mmol)及(3S)-3-胺基吡咯啶-2-酮，製備化合物**93**。藉由逆相層析(C18管柱；梯度：$MeCN/H_2O$ + 0.1% TFA)純化，得到產物(10 mg，30%)。^1H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.05 - 7.83 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 4H), 6.82 (ddd, *J* = 11.0, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 2H),3.48 -3.34 (m,3H),3.03 (dd, *J* = 14.7, 9.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.43 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 1H). LCMS *m/z* 418.5 $[M+H]^+$。

化合物94

*(2S)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-羥基-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**94**)*

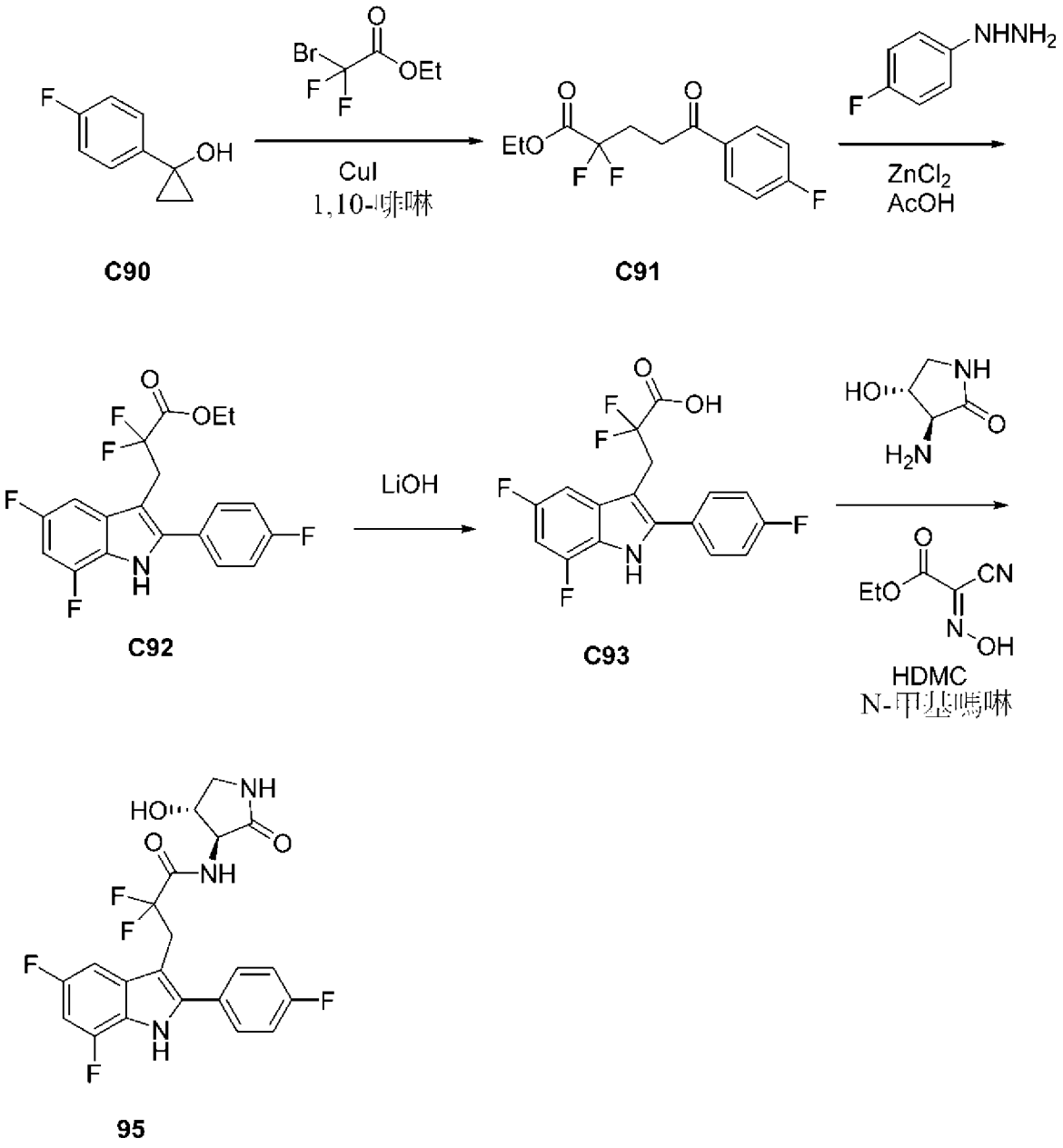


*(2S)-3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2-羥基-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**94**)之合成*

【0434】 以對於製備化合物**92**所描述之方式，以三個步驟，由5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚**C50**製備化合物**94**。藉由逆相層析純化，得到產物(30 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 10.78 (s, 1H), 8.04 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m,3H), 7.21 - 7.06 (m, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 2H),3.59 (ddd, *J* = 9.6, 7.7, 2.0 Hz, 1H),3.43 (dd, *J* = 14.7, 3.2 Hz, 1H),3.23 - 2.96 (m, 2H). LCMS *m/z* 434.0 $[M+H]^+$。

*化合物**95***

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2,2-二氟-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**95**)*



步驟1. 2,2-二氟-5-(4-氟苯基)-5-側氧基-戊酸乙酯(C91)之合成

【0435】 向在氬氣氛圍下之1-(4-氟苯基)環丙醇**C90** (660 mg，4.3 mmol)於MeCN (45 mL)中之溶液中，添加2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(3.5 g，17.2 mmol)、CuI (84 mg，0.4 mmol)、1,10-啡啉(158 mg，0.9 mmol)及K_2CO_3 (1.2 g，8.7 mmol)。在80℃下攪拌混合物。混合物用水淬滅，且接著用EtOAc分配。分離水層且用EtOAc (3 ×)萃取。經合併之有機物用飽和NaCl (3 ×)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由

矽膠層析(梯度：0-20% EtOAc/庚烷)純化，得到產物(389 mg，29%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H),3.26 -3.16 (m, 2H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz,3H). LCMS *m/z* 275.2 $[M+H]^+$。

*步驟2. 3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2,2-二氟-丙酸乙酯(**C92**)之合成*

【0436】 在115℃下，加熱2,2-二氟-5-(4-氟苯基)-5-側氧基-戊酸乙酯**C91** (389 mg，1.4 mmol)、(2,4-二氟苯基)肼(鹽酸鹽) (510 mg，2.8 mmol)及氯化鋅(915 mg，6.7 mmol)於乙酸(4 mL)及甲苯(4 mL)中之溶液隔夜。真空濃縮反應物，接著分配於EtOAc與水之間。水層用EtOAc (3 ×)洗滌，且經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(梯度：0-20% EtOAc/庚烷)純化，得到產物(228.4 mg，40%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.1, 5.3, 2.7 Hz, 2H), 7.25 - 7.09 (m,3H), 6.77 (ddd, *J* = 10.7, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H),3.53 (t, *J* = 16.9 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz,3H). LCMS *m/z* 384.2 $[M+H]^+$。

*步驟3.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2,2-二氟-丙酸(**C93**)*

【0437】 向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2,2-二氟-丙酸乙酯**C92** (210 mg，0.5 mmol)於THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及水(1 mL)中之溶液中，添加LiOH (28 mg，1.2 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物~ 2 h。真空濃縮反應混合物，接著水層用1 M HCl酸化至pH3，隨後用EtOAc (3 ×)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到產物(155 mg，80%)。^{1}H NMR (300

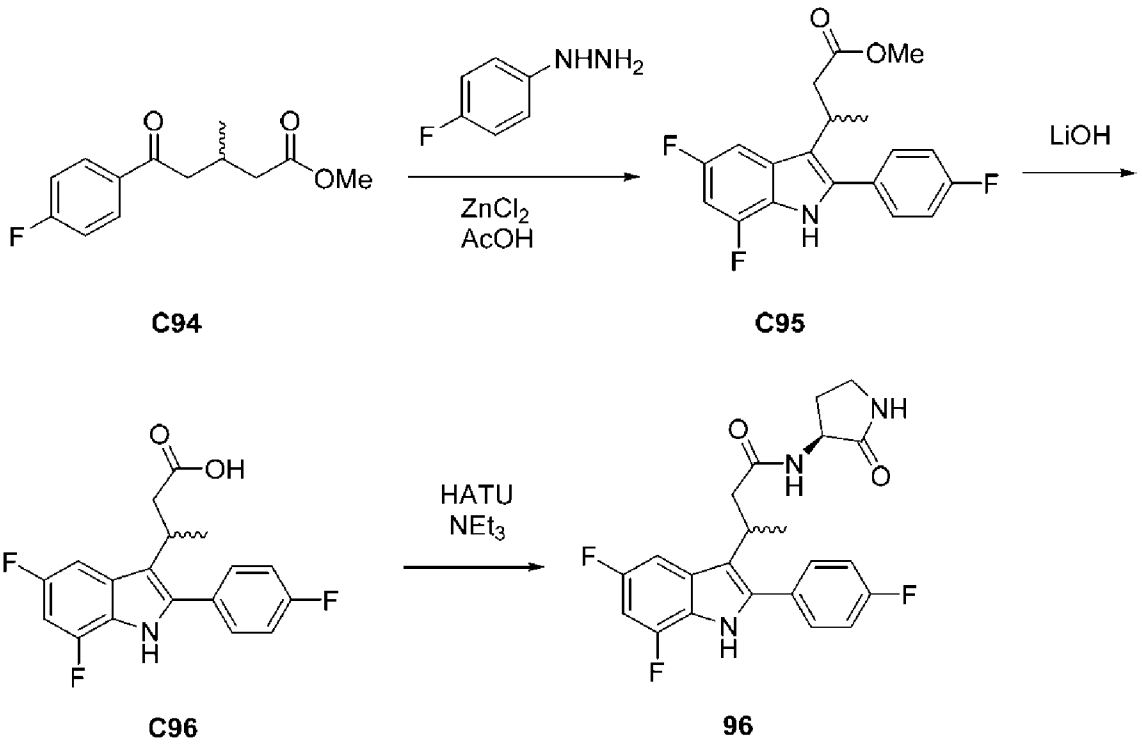
MHz,$CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.8, 5.0, 2.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.10 (m, 6H), 6.78 (ddd, *J* = 10.7, 9.4, 2.2 Hz, 1H),3.53 (t, *J* = 17.1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 356.0 $[M+H]^+$。

*步驟4.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2,2-二氟-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**95**)*

【0438】 向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-2,2-二氟-丙酸 **C93** (25 mg，0.07 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中，添加(2E)-2-氰基-2-羥亞胺基-乙酸乙酯(10 mg，0.07 mmol)及HDMC (35 mg，0.08 mmol)。在室溫下攪拌反應物30 min。接著，添加(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮**S2** (10 mg，0.09 mmol)及N-甲基嗎啉(35 mg，0.4 mmol)，且攪拌反應物額外30分鐘。用水及EtOAc稀釋反應混合物。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥接著濃縮。藉由逆相HPLC (C18管柱；梯度：$MeCN/H_2O$ + 0.1% TFA)純化，得到產物(5 mg，9%)。^1H NMR (300 MHz, 丙酮-d6) δ 10.99 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.65 (m, 2H), 7.41 - 7.17 (m,3H), 7.10 - 6.74 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H),3.82 -3.45 (m,3H),3.24 -3.04 (m, 1H). LCMS *m/z* 454.1 $[M+H]^+$。

*化合物**96***

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丁酸(**96**)*



*步驟1.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丁酸甲酯(**C95**)之合成*

【0439】 5-(4-氟苯基)-3-甲基-5-側氧基-戊酸甲酯**C94** (91 mg，0.4 mmol)於乙酸(1 mL)及甲苯(1 mL)中之溶液，用(2,4-二氟苯基)肼(鹽酸鹽) (137 mg，0.8 mmol)處理，隨後用氯化鋅(235 mg，1.7 mmol)處理。在115℃下攪拌所得混合物隔夜。真空濃縮反應物，接著分配於EtOAc與水之間。水層用EtOAc (×3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(梯度：0-100% EtOAc/庚烷)純化，得到產物(38.3 mg，28%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m,3H), 6.74 (ddd, *J* = 10.8, 9.4, 2.1 Hz, 1H),3.65 (dt, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H),3.56 (s,3H), 2.79 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.1 Hz,3H). LCMS *m/z* 344.9 $[M+H]^+$。

*步驟2.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丁酸(**C96**)*

【0440】 向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丁酸甲酯**C95**

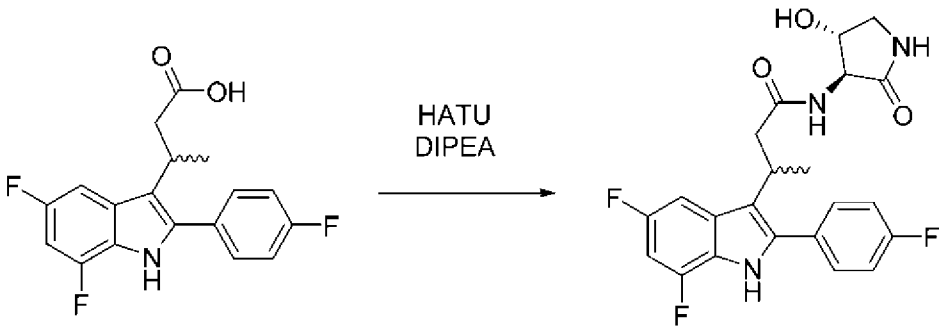
(392 mg，1.1 mmol)於THF (5 mL)、MeOH (5 mL)及水(2 mL)中之溶液中，添加LiOH (55 mg，2.3 mmol)，且在室溫下攪拌混合物~ 2 h。真空濃縮反應物，接著水層用1 M HCl酸化至pH3且用EtOAc (3 ×)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到產物(350 mg，93%)。^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m,3H), 6.74 (ddd, *J* = 10.7, 9.4, 2.1 Hz, 1H),3.58 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz,3H). LCMS *m/z* 334.1 $[M+H]^+$。

*步驟3.3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S)-2-側氧基吡咯啶-3-基]丁醯胺(**96**)*

【0441】 向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丁酸**C96** (30 mg，0.09 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中，添加HATU (69 mg，0.2 mmol)、TEA (63 μL，0.5 mmol)及(3S)-3-胺基吡咯啶-2-酮(14 mg，0.14 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12 h。藉由逆相層析純化，得到呈非對映異構體之混合物之產物(19 mg，49%)。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.52 (m, 2H), 7.39 - 7.15 (m,3H), 6.72 (ddd, *J* = 11.0, 9.6, 2.1 Hz, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 14.1, 10.1, 8.8 Hz, 1H),3.64 (dt, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H),3.3 (2H, 受溶劑峰遮蔽) 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 1H), 1.86 (ddt, *J* = 12.5, 10.2, 9.1 Hz, 1H), 1.42 (dd, *J* = 7.1, 4.4 Hz,3H). LCMS *m/z* 416.1 $[M+H]^+$。

*化合物**97***

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丁醯胺(**97**)*



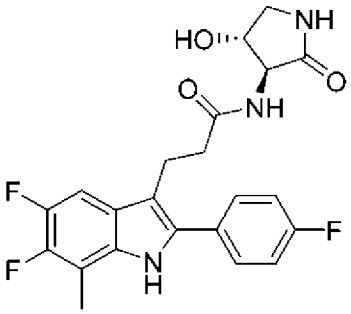
C96　　97

*3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丁醯胺(**97**)之合成*

【0442】 向3-[5,7-二氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丁酸**C96** (21 mg，0.06 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中，添加HATU (~36 mg，0.09 mmol)，接著添加(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮**S2** (~ 7.3 mg，0.06 mmol)及DIPEA (大致24.4 mg，32.9 μL，0.19 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由逆相層析(C18管柱；梯度：MeCN/H_2O + 0.1% TFA)純化，得到呈非對映異構體之混合物之產物(17.6 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 22.4, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* =3.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.39 (q, *J* = 9.5, 8.7 Hz,3H), 6.98 (td, *J* = 11.1, 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.06 (ddt, *J* =31.3, 15.8, 7.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.55 (1H, 受溶劑遮蔽之峰), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 1.33 (dd, *J* = 8.9, 7.0 Hz,3H). LCMS *m/z* 432.1 $[M+H]^+$。

*化合物**98***

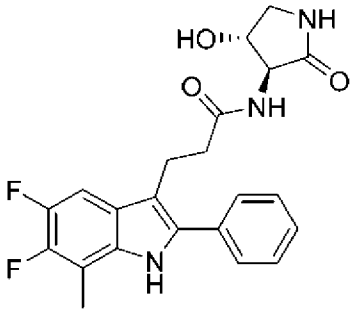
*3-[5,6-二氟-2-(4-氟苯基)-7-甲基-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**98**)*



【0443】 藉由吲哚製備途徑A，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由6-溴-3,4-二氟-2-甲基-苯胺及1-乙炔基-4-氟-苯製備化合物**98**。在還原烷基化步驟中，用對甲苯磺酸(pTSA)替代TFA。^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.75 - 7.54 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 4.46 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.21 -3.03 (m,3H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 1.9 Hz,3H). LCMS *m/z* 432.13 $[M+H]^+$。

化合物99

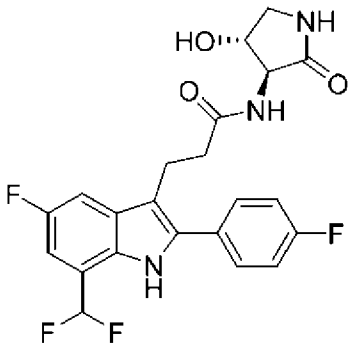
*3-(5,6-二氟-7-甲基-2-苯基-1H-吲哚-3-基)-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**99**)*



【0444】 藉由吲哚製備途徑A，且接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由6-溴-3,4-二氟-2-甲基-苯胺及乙炔苯製備化合物**99**。在還原烷基化步驟中，用對甲苯磺酸(pTSA)替代TFA。LCMS *m/z* 414.15 $[M+H]^+$。

化合物100

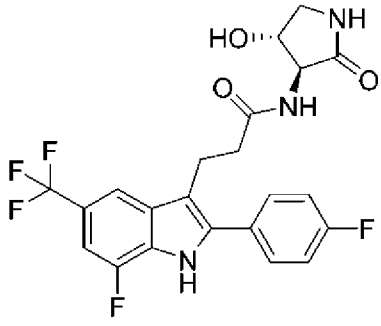
*3-[7-(二氟甲基)-5-氟-2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**100**)*



【0445】 藉由吲哚製備途徑A，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由2-溴-6-(二氟甲基)-4-氟-苯胺及1-乙炔基-4-氟-苯製備化合物**100**。在還原烷基化步驟中，用對甲苯磺酸(pTSA)替代TFA。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) d 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.24 (t, J = 54 Hz, 1H) 7.11 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H),3.67 -3.46 (m, 1H),3.24 - 3.01 (m,3H), 2.70 - 2.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 450.16 $[M+H]^{+}$。

化合物101

*3-[7-氟-2-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**101**)*



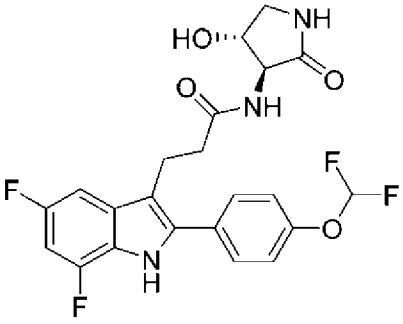
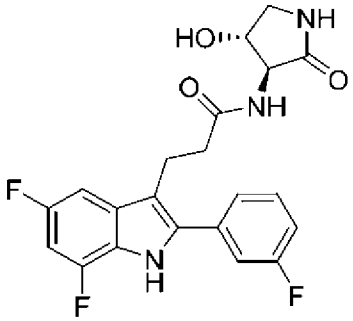
【0446】 藉由吲哚製備途徑A，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由1-乙炔基-4-氟-苯及2-氟-6-碘-4-(三氟甲基)苯胺製備化合物**101**。在還原烷基化步驟中，用對甲苯磺酸(pTSA)替代TFA。^{1}H NMR

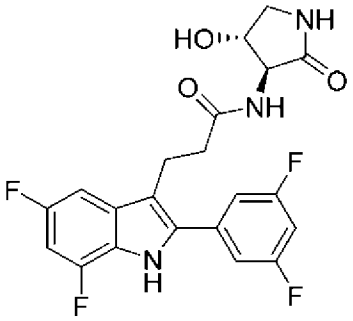
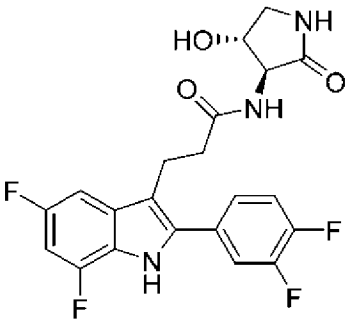
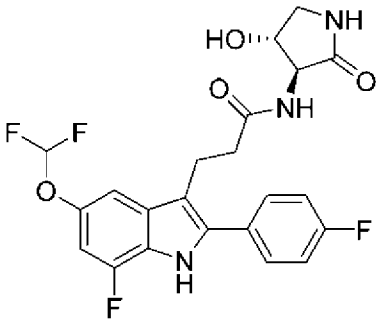
(300 MHz, 甲醇-d_4) δ 11.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 6.99 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H),3.58 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.28 -3.17 (m, 2H),3.11 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 468.25 $[M+H]^+$。

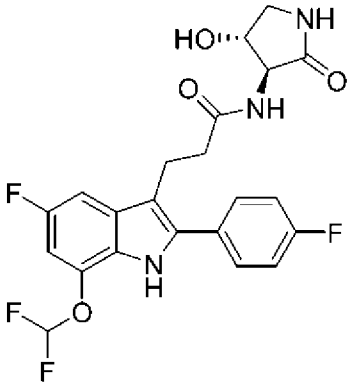
化合物102-107

【0447】藉由吲哚製備途徑A，隨後使用標準方法F與**S2**醯胺偶合，由適當可商購的炔及2-鹵基苯胺製備化合物**102-107** (表9)。藉由逆相層析(管柱：C18；梯度：0-100% MeCN/水+ 0.1%甲酸或0.2% TFA調節劑)純化，得到產物。

表9.化合物102-107之製備方法、結構及物理化學資料

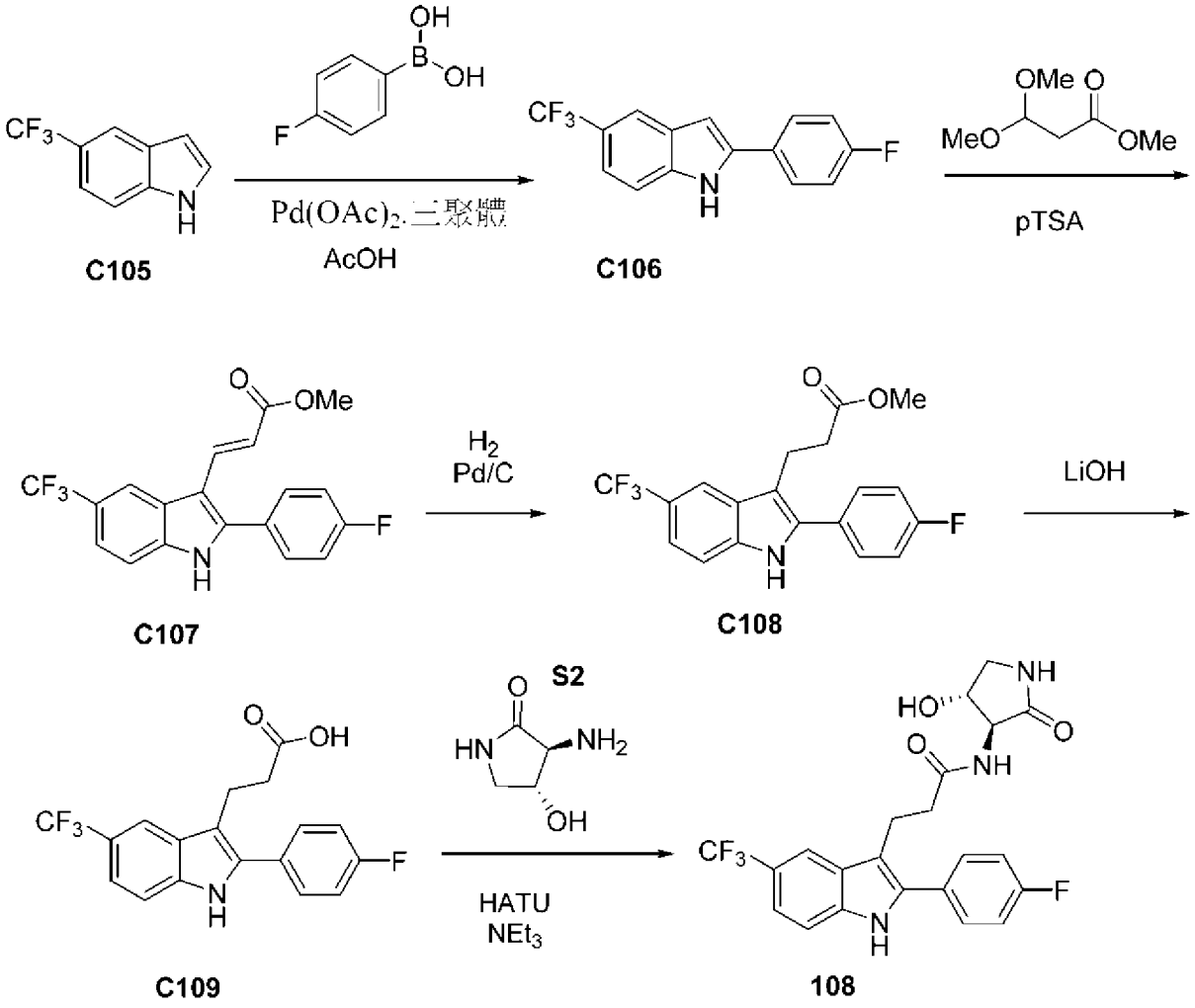
化合物	結構	吲哚製備方法；醯胺形成；非商業胺	**^{1}H NMR；LCMS *m/z* $[M+H]^+$**
102		途徑A；標準方法F；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.77 - 7.59 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 - 6.68 (m, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.23 -3.00 (m,3H), 2.70 - 2.46 (m, 2H). LCMS *m/z* 466.1 $[M+H]^+$。
103		途徑A；標準方法F；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.60 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 6.84 - 6.60 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H),3.65 -3.46 (m, 1H),3.24 -3.00 (m,3H), 2.67 - 2.49 (m,

			2H).LCMS *m/z* 417.96 $[M+H]^+$。
104		途徑A；標準方法F；**S2**	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.35 - 7.15 (m,3H), 7.00 (tt, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.32 (td, *J* = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.23 -3.14 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.68 - 2.50 (m, 2H). LCMS *m/z* 436.1 $[M+H]^+$
105		途徑A；標準方法F；**S2**	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.56 (ddd, *J* = 11.7, 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.32 (td, *J* = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.22 -3.01 (m,3H), 2.69 - 2.50 (m, 2H). LCMS *m/z* 435.97 $[M+H]^+$。
106		途徑A；標準方法F；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.79 - 7.53 (m, 2H), 7.33 - 7.14 (m,3H), 6.99 (t, J = 54 Hz, 1H), 6.87 - 6.71 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H),3.56 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.21 -3.01 (m,3H), 2.67 - 2.50 (m, 2H). LCMS *m/z* 466.19 $[M+H]^+$。

107		途徑A；標準方法F；**S2**	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 - 7.57 (m, 2H), 7.37 - 7.16 (m,3H), 6.80 (t, J = 54 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.9 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.24 -3.02 (m,3H), 2.71 - 2.46 (m, 2H). LCMS *m/z* 466.07 $[M+H]^+$。

化合物108

*3-[2-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**108**)*

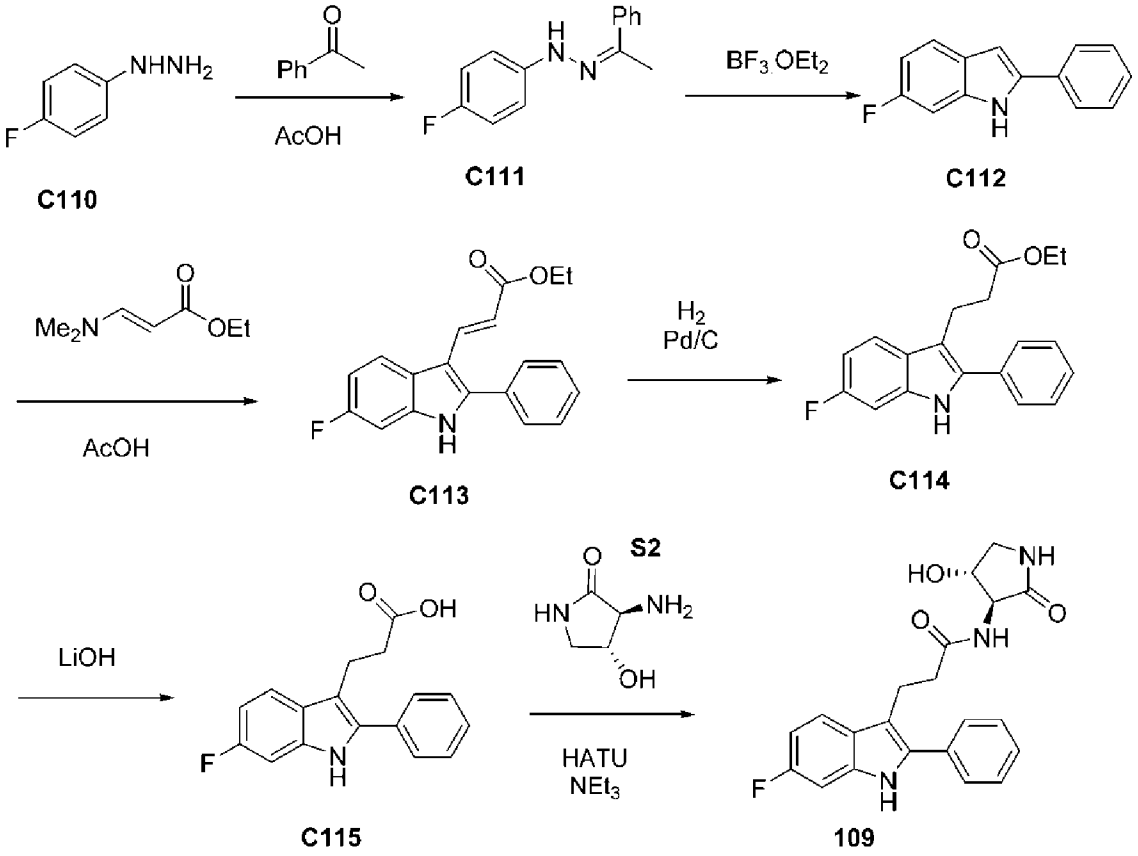


【0448】使用吲哚製備途徑C形成**C109**，隨後使用標準方法與**S2**偶合，由吲哚**C105**及4-氟硼酸製備化合物**108**。^{1}H NMR (300

MHz,CD_3OD) δ 7.99 (dt, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 2H), 4.35 (td, *J* = 7.6, 6.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.27 -3.16 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 450.11 $[M+H]^+$。

化合物109

*3-(6-氟基-2-苯基-1H-吲哚-3-基)-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**109**)*



*步驟1.3-氟-N-[(E)-1-苯基亞乙基胺基]苯胺(**C111**)之合成*

【0449】 向1-苯基乙酮(2 g，1.76 mL，16.6 mmol)及(3-氟苯基)肼(2.99 g，18.8 mmol)於EtOH (10 mL)中之攪拌溶液中，添加催化量之乙酸(0.5 mL)，且在80℃下加熱反應混合物4 h。反應混合物用EtOAc (15

mL ×3)及水(10 mL)洗滌。減壓蒸發經合併之有機層。藉由矽膠急驟層析(梯度：0-5% EtOAc/己烷)純化，得到3-氟-N-[(E)-1-苯基亞乙基胺基]苯胺(3.5 g，86%)。^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.73 - 7.55 (m,3H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.9, 2.4, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.8, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.35 (td, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H),3.57 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.28 -3.18 (m,3H),3.11 (dd, J = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.51 (m, 2H). LCMS m/z 229.0 $[M+1]^+$。

*步驟2. 6-氟基-2-苯基-1H-吲哚(**C112**)及4-氟-2-苯基-1H-吲哚之合成*

【0450】 3-氟-N-[(E)-1-苯基亞乙基胺基]苯胺(3.5 g，15.3 mmol)於二甲苯(10 mL)中之攪拌溶液用氮氣脫氣10分鐘，接著添加三氟化硼合二乙醚(10.9 g，9.5 mL，76.7 mmol)。將反應混合物加熱至130℃持續16 h。完成後，反應混合物用冷水(80 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 10 mL)洗滌。減壓蒸發經合併之有機層，得到粗物質。藉由矽膠急驟層析(0-2% EtOAc/己烷)純化，得到產物6-氟基-2-苯基-1H-吲哚及異構體4-氟-2-苯基-1H-吲哚。

【0451】 化合物**C112.** 6-氟基-2-苯基-1H-吲哚(700 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 10.7, 8.6, 2.4 Hz, 1H). LCMS *m/z* 212.2 [M+1]+。

【0452】 4-氟-2-苯基-1H-吲哚(250 mg，5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H),

7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.7, 7.8 Hz, 1H). LCMS *m/z* 212.0 [M+1]+。

*步驟3. (E)-3-(6-氟基-2-苯基-1H-吲哚-3-基)丙-2-烯酸乙酯(**C113**)之合成*

【0453】 在密封試管中，在95℃下加熱含6-氟基-2-苯基-1H-吲哚**C112** (600 mg，2.84 mmol)及(E)-3-(二甲胺基)丙-2-烯酸乙酯(488 mg，0.4401 mL，3.4 mmol)之乙酸(5 mL) 2 h。在冷條件下，用飽和$NaHCO_3$溶液中和反應混合物。將反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)及水之間。有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(100-200目)使用10% EtOAc/已烷來純化，得到產物。(E)-3-(6-氟基-2-苯基-1H-吲哚-3-基)丙-2-烯酸乙酯(400 mg，38%)。LCMS *m/z* 310.4 $[M+H]^+$。

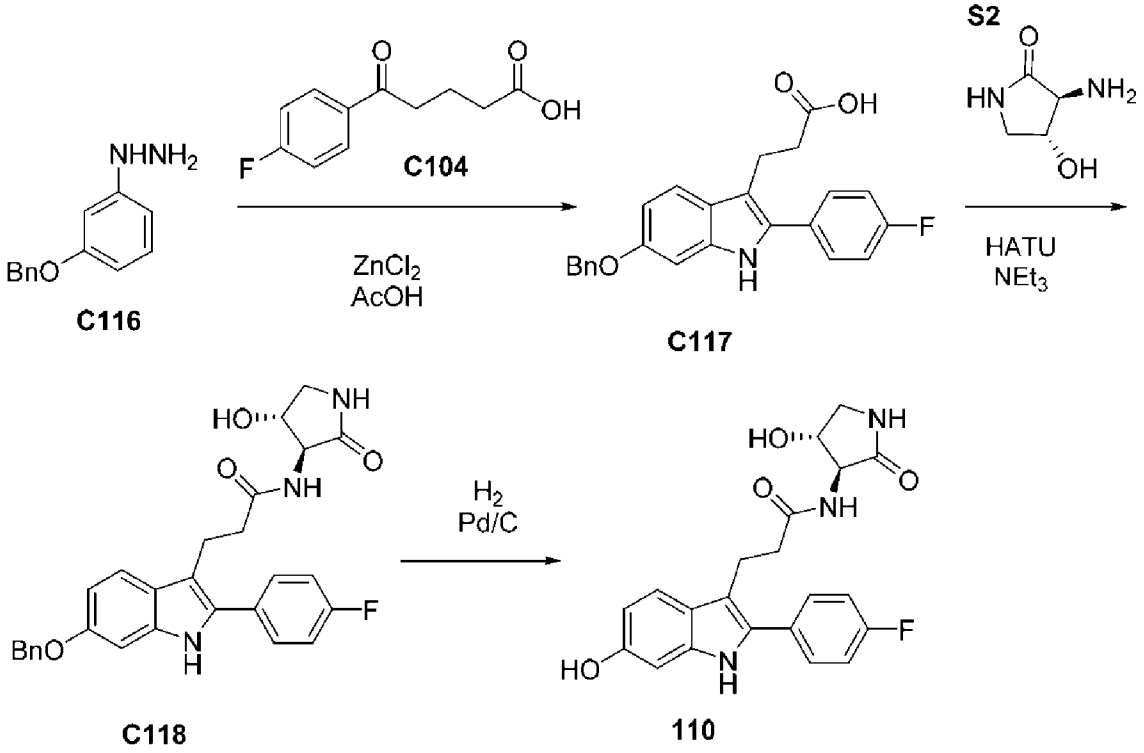
*步驟4-6. 3-(6-氟基-2-苯基-1H-吲哚-3-基)-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**109**)之製備*

【0454】 藉由氫化(根據標準方法K)，酯水解(根據標準方法E)及**C115與S2**偶合(根據標準方法F)，由**C113**製備化合物**109**。

【0455】 ^1H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.55 (m,3H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 9.9, 2.4, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.8, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.35 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.28 -3.18 (m, 2H),3.11 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.51 (m, 2H). LCMS *m/z* 381.99 $[M+H]^+$。

化合物110

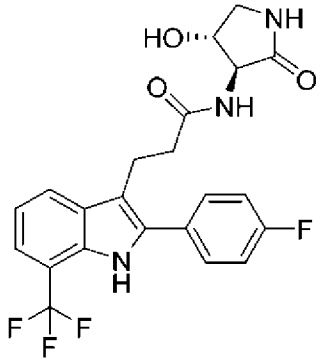
*3-[2-(4-氟苯基)-6-羥基-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**110**)*



【0456】使用吲哚製備方法D（如對於化合物**87**之替代製備所描述），由(3-苯甲基氧基苯基)肼**C166**製備化合物**110**。根據標準方法**F**進行**S2與**丙酸**C177**偶合，隨後使用標準方法**K**藉由氫化移除苯甲基保護基(如對於化合物**55**所描述)，得到化合物**110**。LCMS *m/z* 398.28 $[M+H]^+$。

化合物111

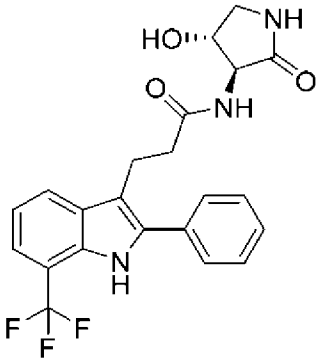
*3-[2-(4-氟苯基)-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**111**)*



【0457】 使用吲哚製備途徑C，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由7-(三氟甲基)-1H-吲哚及(4-氟苯基)硼酸製備化合物**111**。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.24 -3.92 (m, 2H),3.00 (dd, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 2H), 2.89 (dd, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H). LCMS *m/z* 450.24 $[M+H]^+$。

化合物112

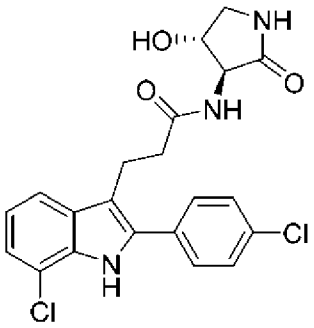
*N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]-3-[2-苯基-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基]丙醯胺(**112**)*



【0458】 使用吲哚製備途徑C，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由7-(三氟甲基)-1H-吲哚及苯基硼酸製備化合物**112**。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 10.68 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.26 -3.15 (m, 2H),3.10 (dd, J = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.43 (m, 2H). LCMS *m/z* 431.96 $[M+H]^+$。

化合物113

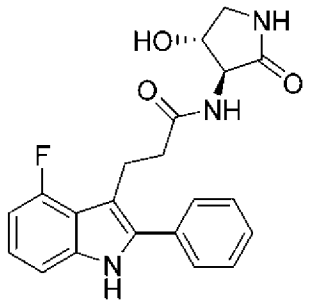
*3-[7-氯-2-(4-氯苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**113**)*



【0459】 使用吲哚製備途徑C，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由7-(氯)-1H-吲哚及(4-氯苯基)硼酸製備化合物**113**。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.73 - 7.56 (m,3H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.25 -3.15 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.76 - 2.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 432.03 $[M+H]^+$。

*化合物**114***

*3-(4-氟基-2-苯基-1H-吲哚-3-基)-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**114**)*

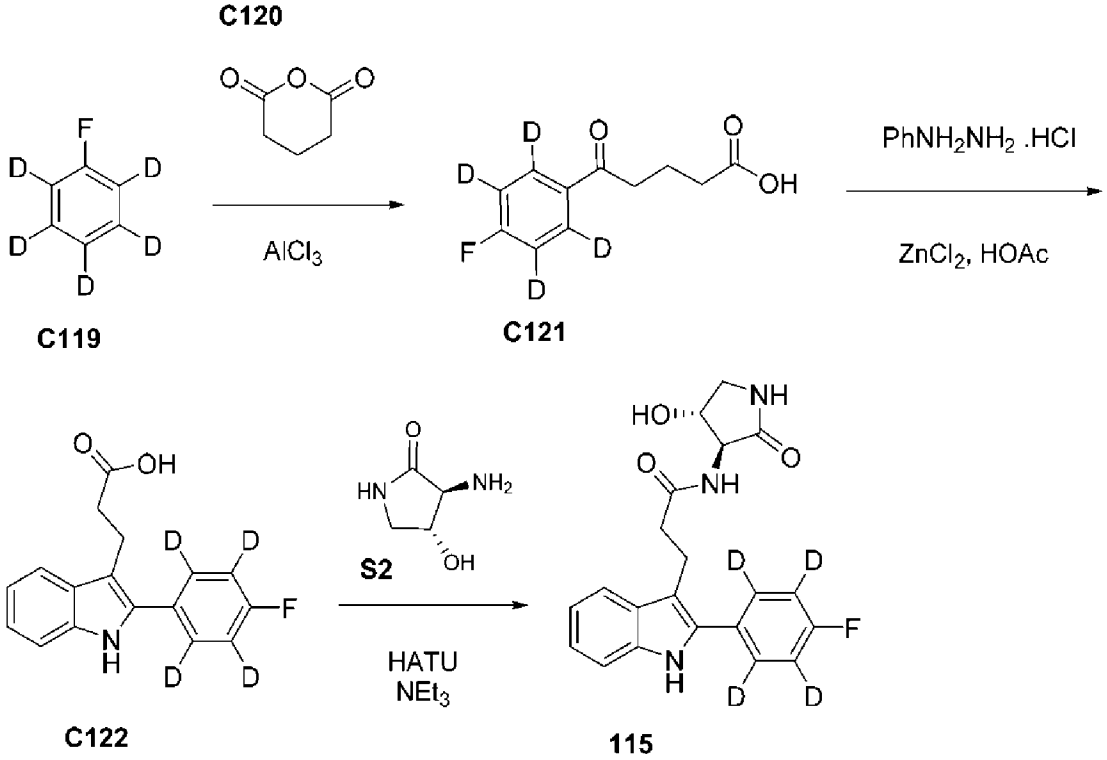


【0460】 藉由如對於製備化合物**109**所描述之fisher吲哚合成，由3-氟苯基肼及1-苯基乙酮製備化合物**114**。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.61 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 1H),

7.15 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.55 (m, 1H), 4.36 (td, *J* = 7.7, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.68 -3.45 (m, 1H),3.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),3.16 -3.01 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 2H). LCMS *m/z* 381.149 $[M+H]^+$。

化合物115

*N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]-3-[2-(2,3,5,6-四氘-4-氟-苯基)-1H-吲哚-3-基]丙醯胺(**115**)*



*步驟1. 5-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-5-側氧基戊酸(**C121**)之合成*

【0461】在5℃下，向氯化鋁(58.0 g，435.1 mmol，2.2當量)於無水二氯甲烷(500 mL)中之懸浮液中，添加戊二酸(22.6 g，197.8 mmol，1當量)於無水二氯甲烷(50 mL)中之溶液。在0-5℃下攪拌所得混合物30分鐘。在0-5℃下，逐滴添加氟苯-d_5 (20 g，197.8 mmol，1當量)，且在0-5℃下攪拌混合物1小時。在室溫下攪拌混合物1小時。將混合物倒入冰-水

(1 L)中，且藉由過濾收集固體。將濕潤濾餅溶解於飽和碳酸氫鈉溶液(300 mL)及3%氫氧化鈉水溶液(300 mL)中，且用二氯甲烷(500 mL)洗滌。用濃氯化氫溶液(300 mL)，將水層調整至pH 1。藉由過濾收集所得固體，用水(2 × 20 mL)洗滌且在50℃下真空乾燥隔夜，得到呈白色固體狀之所需產物(26.8 g，63%產率)。

*步驟2.3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)丙酸(**C122**)之合成*

【0462】 在室溫下，向5-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-5-側氧基戊酸(25.72 g，120.07 mmol，1.0當量)於乙酸(500 mL)中之溶液中，添加氫氯化苯肼(19.1 g，132.1 mmol，1.1當量)及氯化鋅(27.8 g，204.1 mmol，1.7當量)，且在100℃下加熱混合物7小時。以相同方式處理此反應物(1.07 g所使用的5-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-5-側氧基戊酸)之前面操作，且將兩個批料合併以用於處理。冷卻至室溫後，減壓濃縮混合物以移除大部分乙酸，且用水(200 mL)稀釋殘餘物。用乙酸乙酯(4 ×300 mL)萃取混合物。經合併之有機層用飽和鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。在Büchi Reveleris X2-UV自動化層析系統(330 g Redisep矽膠管柱)上純化殘餘物，用0至5%乙酸乙酯/二氯甲烷之梯度溶離，得到仍含有少量雜質之呈黃色固體狀的3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)丙酸(37.0 g)。此材料用含50%二氯甲烷之庚烷(100 mL)濕磨，得到呈白色固體狀之純3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)丙酸(31.32 g，87%產率)。

*步驟3.3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1H-吲哚-3-基)-N-((3S,4R)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(**115**)之合成*

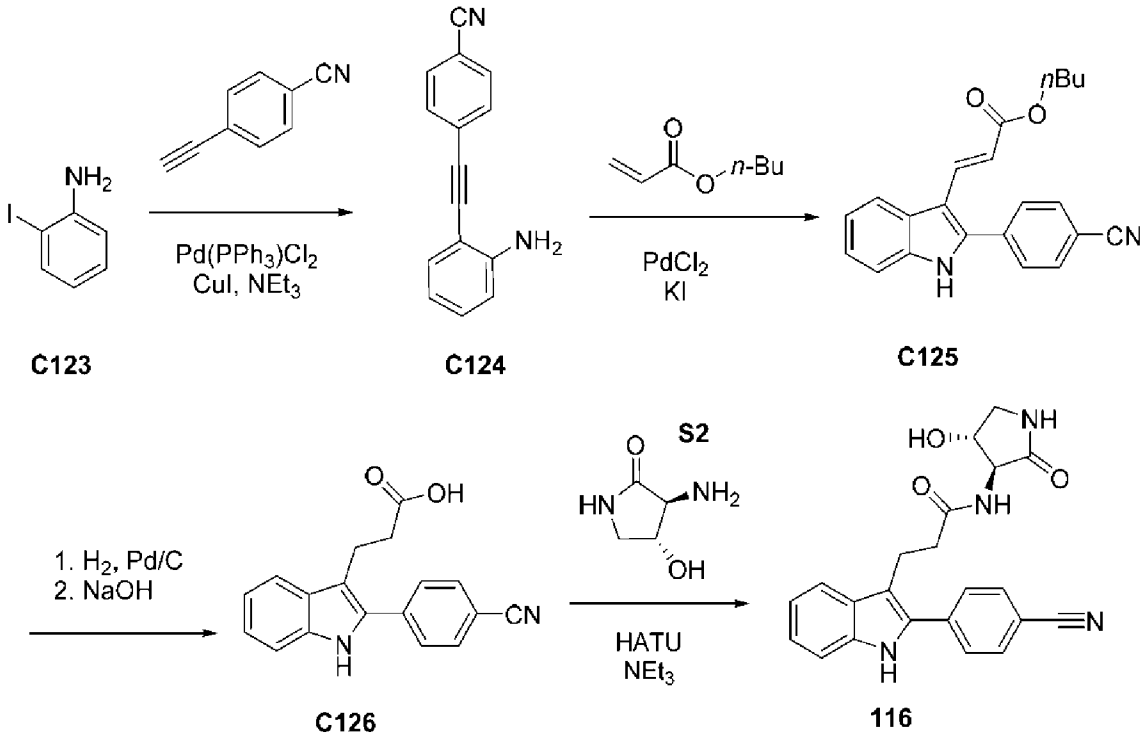
【0463】 在室溫下，向3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)丙酸(18.8 g，65.5 mmol，1當量)及(3S,4R)-3-胺基-4-羥基吡咯啶-2-酮

(10.0 g，65.5 mmol，1當量)於二甲亞碸(190 mL)中之混合物中，添加HATU (32.38 g，85.2 mmol，1.3當量)及三乙胺(36.5 mL，262.0 mmol，4當量)。在室溫下攪拌混合物16小時。添加水(400 mL)，且混合物用乙酸乙酯(3 ×300 mL)萃取。經合併之有機層用飽和鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。在Büchi Reveleris X2-UV自動化層析系統(在乾燥負載下，330 g Redisep矽膠管柱)上純化殘餘物，用0至10%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離，得到呈黃棕色泡沫固體狀之3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)-*N*-((*3S,4R*)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(24.0 g，95%產率，94%純度)。以相同方式處理此反應物(3.0 g所使用的化合物3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)丙酸)之前面操作，得到呈黃棕色泡沫固體狀之化合物3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)-*N*-((*3S,4R*)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(3.3 g，82%產率，96%純度)。在Büchi Reveleris X2-UV自動化層析系統(在乾燥負載下，330 g Redisep矽膠管柱)上，用0至10%丙酮/乙酸乙酯之梯度溶離，進一步純化來自兩個批料之3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)-*N*-((*3S,4R*)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(總共27 g)，得到含有1 mol%乙酸乙酯之化合物3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)-*N*-((*3S,4R*)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺。將此材料溶解於乙腈(3 ×300 mL)中且減壓濃縮。在45℃下真空乾燥產物3天，得到呈白色固體狀之化合物3-(2-(4-氟苯基-2,3,5,6-d_4)-1*H*-吲哚-3-基)-*N*-((*3S,4R*)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-3-基)丙醯胺(17.8 g，99.7%純度)。LCMS *m/z* =386.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.17 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz,

1H), 7.11 (ddd, *J* = 1.2, 7.0, 8.1 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 1.0, 7.0, 7.9 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H),3.42 -3.36 (m, 1H),3.10 -3.02 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 6.8, 9.5 Hz, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ = -115.12 (s, 1F). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 172.62, 172.61, 163.12, 160.69, 136.44, 133.53, 129.64, 129.60, 128.76, 122.06, 119.20, 119.10, 111.64, 111.35, 72.26, 58.28, 48.56,37.05, 21.14, 1.60. ^{2}H NMR (61 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.70 (br s), 7.39 (br s)。熔點= 108.3 - 113.7℃。

化合物116

*3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**116**)*



*步驟1. 4-[2-(2-胺基苯基)乙炔基]苯甲腈(**C124**)之合成*

【0464】將2-碘苯胺(2 g，9.13 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (320 mg，0.46 mmol)及CuI (45 mg，0.24 mmol)溶解於已脫氣的Et_3N (45 mL)中。

添加4-乙炔基苯甲腈(1.3 g，10.2 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物4 h。過濾所得懸浮液，用Et_2O洗滌，接著減壓濃縮，得到不經進一步純化即直接用於下一步驟中之呈栗色固體狀之4-[2-(2-胺基苯基)乙炔基]苯甲腈(2 g，94%)。LCMS *m/z* 219.3 $[M+H]^+$。

*步驟2. (E)-3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸丁酯(**C125**)之合成*

【0465】 在100℃下，攪拌4-[2-(2-胺基苯基)乙炔基]苯甲腈(250 mg，1.15 mmol)、丙-2-烯酸丁酯(894 mg，1 mL，6.98 mmol)、$PdCl_2$ (10.0 mg，0.06 mmol)及KI (100 mg，0.6 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物隔夜。在空氣存在下進行反應。將混合物冷卻至室溫且經由Celite®過濾。用EtOAc洗滌濾餅且減壓蒸發濾液。將黏稠油溶解於EtOAc (150 mL)中。添加H_2O (150 mL)，且分離各層。有機層用H_2O (3 × 100 mL)、鹽水(1 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。在高真空下乾燥殘餘物隔夜，得到不經進一步純化即用於下一步驟之呈棕色油狀之(E)-3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸丁酯(500 mg，118%)。LCMS *m/z* 345.0 $[M+H]^+$。

*步驟3.3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(**C126**)之合成*

【0466】 將(E)-3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]丙-2-烯酸丁酯(95.6 mg，0.28 mmol)溶解於THF (3 mL)及MeOH (3 mL)中，接著添加鈀/碳(44 mg，10% w/w，0.042 mmol)。在氫氣(氣球壓力)下攪拌反應物3小時。完成後，添加celite®且濾出固體。濃縮濾液至黃色油狀。接著，將殘餘物溶解於THF (5 mL)、水(1 mL)及MeOH (2.5 mL)中，得到均勻溶液。添加NaOH (110 mg，2.8 mmol)，且攪拌反應物1小時。藉由添加

1M HCl (5 mL)淬滅反應物。水層用EtOAc (3 × 5 mL)萃取，接著有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(95 mg，112%)。不進行進一步純化。產物直接用於後續反應中。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H),3.19 -3.08 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H). LCMS m/z 290.7 $[M+H]^+$。

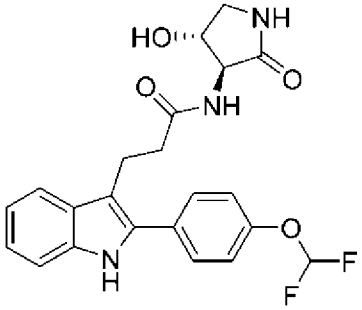
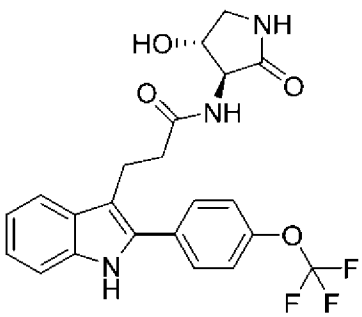
*步驟4.3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**116**)之合成*

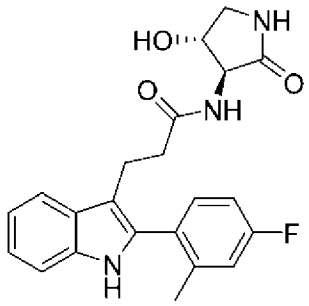
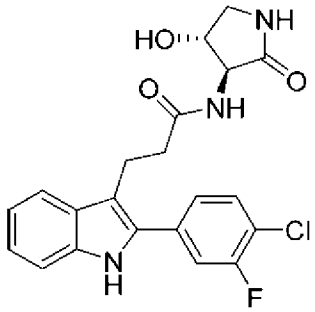
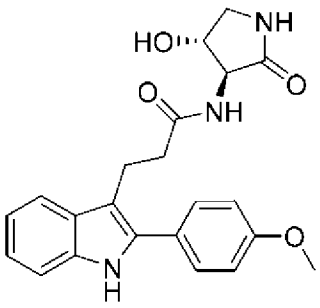
【0467】 向20 mL小瓶中饋入3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸(125 mg，0.43 mmol)、(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(鹽酸鹽)(105 mg，0.69 mmol)、DMF (1000 μL)、休尼格氏鹼(hunig's base) (205 mg，1.59 mmol)及HATU (303 mg，0.80 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，且接著用水(20 mL)稀釋。音波處理所得混合物5分鐘，使用Buchner漏斗藉由真空過濾收集所形成的沈澱。固體用額外水(~20 mL)洗滌，將其風乾。藉由逆相層析(管柱：C18；梯度：0-100% MeCN/水+ 0.1%甲酸)純化，得到產物。3-[2-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(111 mg，64%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (s, 4H), 7.68 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.32 -3.22 (m, 2H, 受溶劑峰遮蔽),3.10 (dd, J = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H). LCMS m/z 389.23 $[M+H]^+$。

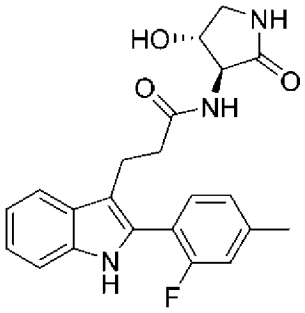
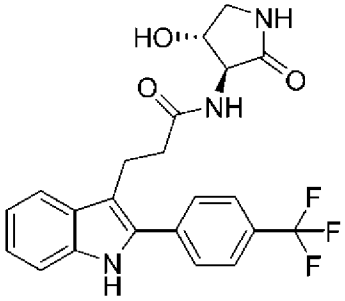
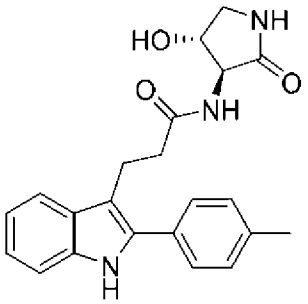
化合物117-126

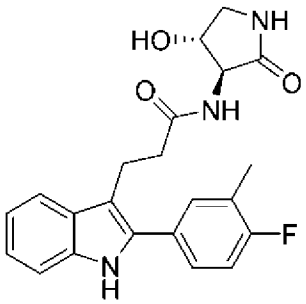
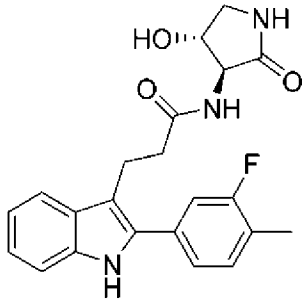
【0468】 藉由建構單元**9-A** (2-碘苯胺或2-乙炔基苯胺)及建構單元9-B (適當芳基炔或適當芳基鹵化物)進行Sonagashira偶合，來製備化合物**117-126** (表10)。在任一情況下，使用對於製備化合物**116**所描述之途徑。構建模塊建構單元**9-A**及**9-B**係獲自可商購來源。藉由2-碘苯胺與適當炔進行Sonagashira偶合，或藉由2-乙炔基苯胺與適當芳基鹵化物進行Sonagashira偶合，來製備中間物2-胺基芳基炔(類似於**C124**)。如對於製備化合物**116**所描述，使2-胺基芳基炔(類似於**C124**)經受一鍋式分子內胺-炔環化及與丙-2-烯酸丁酯進行氧化Heck偶合。根據標準方法F，與HATU進行最終醯胺形成步驟。

表10.製備方法、結構及物理化學特性

化合物	結構	建構單元9-A；建構單元9-B；吲哚製備方法	^{1}H NMR；LCMS *m/z* $[M+H]^+$
117		2-乙炔基苯胺；1-溴-4-(二氟甲氧基)苯；途徑E	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.77 - 7.52 (m,3H), 7.35 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 74.1 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.29 -3.18 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.53 (m, 2H). LCMS *m/z* 430.19 $[M+H]^+$。
118		2-乙炔基苯胺；1-溴-4-(三氟甲氧基)苯；途徑E	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.65 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (tt, *J* = 8.0, 1.0 Hz,3H), 7.09 (dddd, *J* = 25.9, 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 2H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22

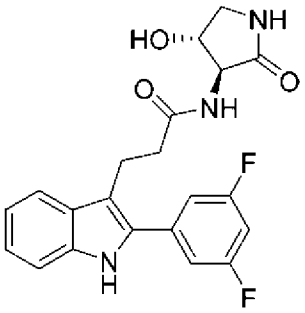
			(d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.28 -3.19 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 2H). LCMS *m/z* 448.23 $[M+H]^+$。
119		2-乙炔基苯胺；1-溴-4-氟-2-甲基-苯；途徑E	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 6.93 (m, 4H), 4.32 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.54 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.08 (dd, *J* = 9.9, 6.9 Hz, 1H),3.01 - 2.88 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.23 (s,3H). LCMS *m/z* 396.16 $[M+H]^+$。
120		2-乙炔基苯胺；4-溴-1-氯-2-氟-苯；途徑E	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.66 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m,3H), 7.36 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.32 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.29 -3.19 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 416.19 $[M+H]^+$
121		2-碘苯胺；1-乙炔基-4-甲氧基-苯；途徑E	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.69 - 7.46 (m,3H), 7.41 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 6.88 (m, 4H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),3.84 (s,3H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.28 -3.15 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.75 -

			2.49 (m, 2H) LCMS *m/z* 394.18 $[M+H]^+$。
122		2-乙炔基苯胺； 1-溴-2-氟-4-甲基-苯； 途徑E	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.64 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.23 - 6.88 (m, 4H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.22 - 2.98 (m,3H), 2.71 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 0.7 Hz,3H). LCMS *m/z* 396.16 $[M+H]^+$
123		2-碘苯胺； 1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯；途徑E	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 - 7.72 (m, 4H), 7.68 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 10.0, 7.5 Hz, 1H),3.32 -3.22 (m, 1H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H). LCMS *m/z* 432.21 $[M+H]^+$。
124		2-碘苯胺； 1-乙炔基-4-甲基-苯； 途徑E	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.64 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 6.97 (m, 5H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.15 -3.03 (m,3H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 0.8 Hz,3H). LCMS *m/z* 378.16 $[M+H]^+$。

125		4-溴-1-氟-2-甲基-苯；途徑E	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.23 - 6.92 (m,3H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H),3.55 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.27 -3.17 (m, 2H),3.17 -3.01 (m, 1H), 2.75 - 2.50 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 2.0 Hz,3H). LCMS *m/z* 396.11 $[M+H]^+$
126		2-乙炔基苯胺；2-氟-4-碘-1-甲基-苯；途徑E	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.63 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 4H), 7.07 (dddd, *J* = 25.0, 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 2H), 4.33 (td, *J* = 7.6, 6.7 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.55 (dd, *J* = 10.0, 7.5 Hz, 1H),3.28 -3.17 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 1.9 Hz,3H). LCMS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$

化合物127

*3-[2-(3,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**127**)*

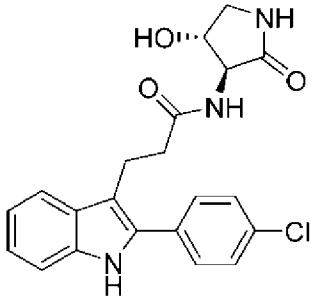


【0469】 使用吲哚製備途徑C，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形

成醯胺鍵，由吲哚及(3,5-二氟苯基)硼酸製備化合物**127**。^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.67 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (tt, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.33 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.30 -3.21 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 9.7, 6.5, 1.1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 400.14 $[M+H]^+$。

化合物128

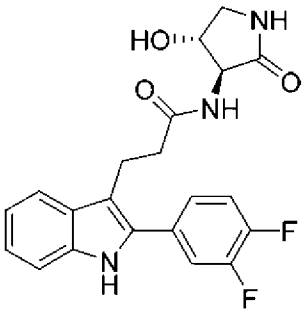
*3-[2-(4-氯苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**128**)*



【0470】使用吲哚製備途徑C，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由吲哚及(4-氯苯基)硼酸製備化合物**128**。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.23 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.50 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 6.92 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.11 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H),3.21 - 2.98 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H). LCMS *m/z* 398.09 $[M+H]^+$。

化合物129

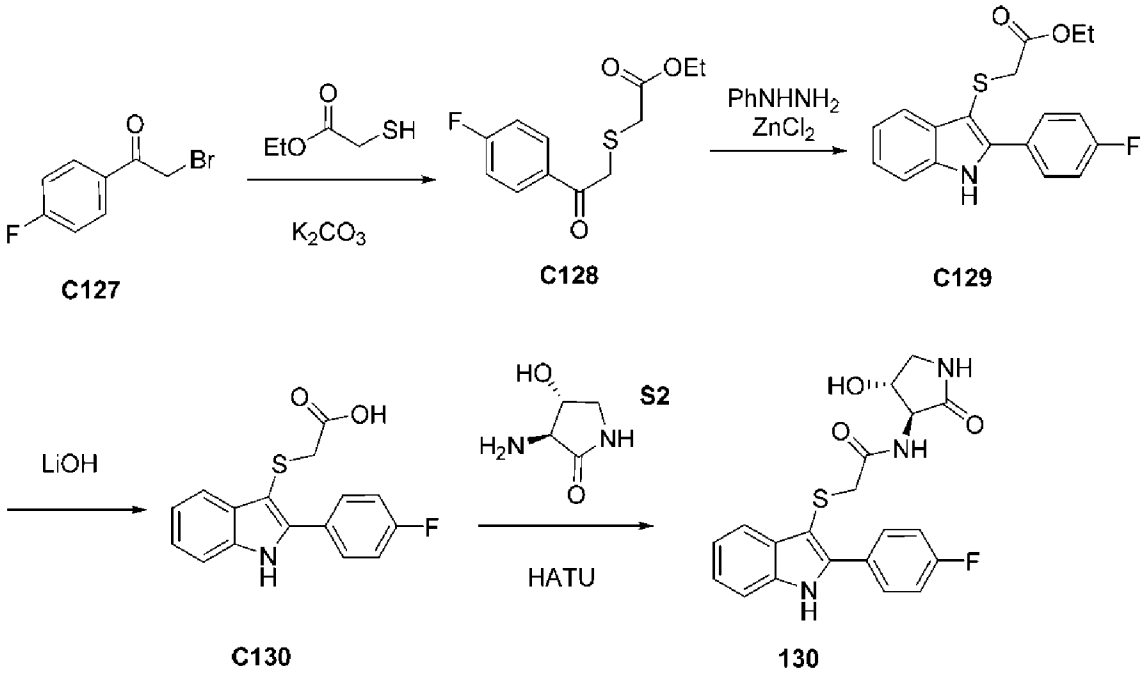
*3-[2-(3,4-二氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**129**)*



【0471】 使用吲哚製備途徑C，接著使用標準方法F (HATU)與**S2**形成醯胺鍵，由吲哚及(3,4-二氟苯基)硼酸製備化合物**129**。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.25 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.33 -3.92 (m, 2H),3.37 (t, *J* = 7.7 Hz,3H),3.07 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 2H), 2.91 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H). LCMS *m/z* 400.08 $[M+H]^+$

化合物130

*2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]乙醯胺(**130**)*



*步驟1. 2-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基-乙基]磺醯基乙酸乙酯(**C128**)之合成*

【0472】 在室溫下，向2-磺醯基乙酸乙酯(297.00 mg，0.27 mL，0.003 mol)於丙酮(10 mL)中之攪拌溶液中，添加K_2CO_3 (511.4 mg，0.004 mol)，接著攪拌30 min。接著，在室溫下添加2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(500 mg，0.002 mol)。接著，將反應混合物加熱至65℃，將維持溫度1 h。反應混合物用冰冷水淬滅，用乙酸乙酯萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到2-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基-乙基]磺醯基乙酸乙酯(520 mg，81%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8.02-7.99 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H),3.32 (s, 2H), 1.30-1.25 (m,3H). LCMS *m/z* 257.21 $[M+H]^+$。

*步驟2. 2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]乙酸乙酯(**C129**)之合成*

【0473】 在室溫下，向2-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基-乙基]磺醯基乙酸乙酯(520 mg，0.002 mol)於AcOH (5.2 mL)中之攪拌溶液中，添加$ZnCl_2$ (177.17 mg，0.0013 mol)及苯肼(227 mg，0.21 mL，0.002 mol)。接著，將反應混合物加熱至125℃，維持該溫度16 h。接著，在0℃下，反應混合物用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅。接著，用乙酸乙酯萃取混合物。有機層經分離且經Na_2SO_4乾燥，接著過濾且濃縮，得到2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]乙酸乙酯(590 mg，72%)。LCMS *m/z* 330.25 $[M+H]^+$。

*步驟3. 2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]乙酸(**C130**)之合成*

【0474】 在室溫下，向2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]乙酸乙酯(590 mg，0.0014 mol)於THF (5.9 mL)及水(5.9 mL)中之攪拌溶液

中，添加LiOH (水合物) (587 mg，0.014 mol)。接著，在室溫下攪拌反應混合物16 h。蒸發反應物，用冰冷水稀釋且用乙酸乙酯萃取。稍後，水溶液用乙酸乙酯(2 × 20 mL)洗滌，用10% HCl水溶液酸化，且接著用乙酸乙酯萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]乙酸(240 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m,3H), 7.30-7.16 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H),3.38 (s, 2H). LCMS m/z 302.13 $[M+H]^+$。

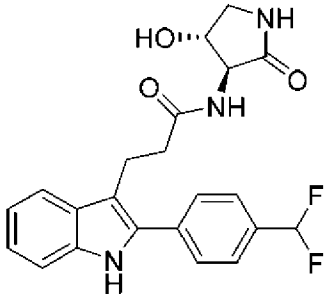
*步驟4. 2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]乙醯胺(**130**)之合成*

【0475】 向具有磁性攪拌棒之20 mL小瓶中饋入2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]乙酸(150 mg，0.5 mmol)、(3S,4R)-3-胺基-4-羥基-吡咯啶-2-酮(鹽酸鹽) (105 mg，0.69 mmol)、DMF (1000 μL)、休尼格氏鹼(205 mg，1.59 mmol)及HATU (303 mg，0.80 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，且接著用水(20 mL)稀釋。音波處理所得混合物5分鐘，使用Buchner漏斗藉由真空過濾收集所形成的沈澱。固體用額外水(~20 mL)洗滌，將其風乾且接著收集。藉由逆相層析(管柱：C18；梯度：0-100% MeCN/水+ 0.1%甲酸)純化，得到產物。2-[[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]磺醯基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]乙醯胺(145 mg，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 5H), 4.08 -3.84 (m,3H),3.40 (d, J = 1.8 Hz,3H),3.01 (dd, J = 10.0, 6.3 Hz, 1H)。

LCMS m/z 400.16 $[M+H]^+$。

化合物131

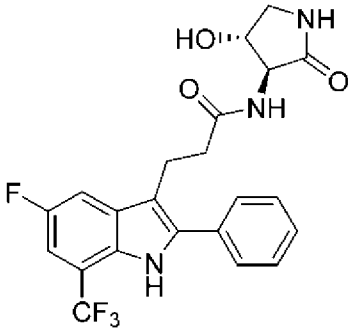
*3-[2-[4-(二氟甲基)苯基]-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**131**)*



【0476】使用吲哚製備途徑E，隨後使用標準方法F進行**S2**之醯胺偶合，由2-乙炔基苯胺及1-溴-4-(二氟甲基)苯製備化合物**131**。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 - 7.60 (m,3H), 7.37 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 56.2 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.30 -3.21 (m, 4H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 2H). LCMS *m/z* 414.21 $[M+H]^+$。

化合物132

*3-[5-氟-2-苯基-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**132**)*

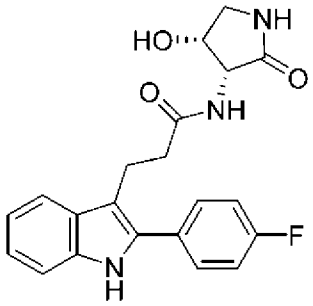


【0477】使用吲哚製備途徑A，隨後使用標準方法**F**進行**S2**之醯胺

偶合，由2-溴-4-氟-6-(三氟甲基)苯胺及乙炔苯製備化合物**132**。^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ 7.76 - 7.57 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.57 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 1H),3.24 -3.03 (m,3H), 2.69 - 2.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 450.08 $[M+H]^+$。

化合物133

*3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3R,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**133**)*

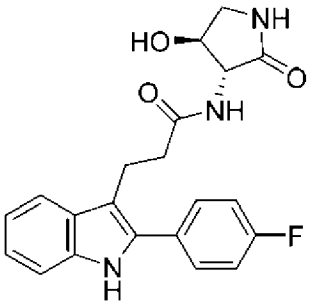


【0478】 藉由使用如對於製備化合物**2**所描述之標準方法**G** (CDMT)進行醯胺偶合，由3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C101**及**S10**製備化合物**133**。3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3R,4R)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(147 mg，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.69 - 7.62 (m,3H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 5.1,3.9 Hz, 1H),3.59 (dd, *J* = 11.3, 4.0 Hz, 1H),3.27 -3.19 (m,3H), 2.78 - 2.64 (m, 2H). LCMS *m/z* 382.12 $[M+H]^+$。

化合物134

3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3R,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶

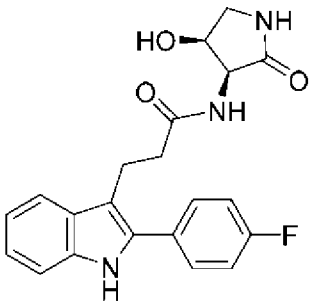
*-3-基]丙醯胺(**134**)*



【0479】 藉由使用如對於製備化合物**2**所描述之標準方法**G**進行醯胺偶合，由3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C101**及**S9**製備化合物**134**。3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3R,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(2.506 g，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.69 - 7.60 (m,3H), 7.35 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),3.56 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H),3.27 -3.17 (m, 2H),3.10 (dd, *J* = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H). LCMS *m/z* 382.07 $[M+H]^+$。

化合物135

*3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(**135**)*



【0480】 藉由使用如對於製備化合物**2**所描述之標準方法**G**進行醯胺偶合，由3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]丙酸**C101**及**S1**製備化合物**135**。

3-[2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基]-N-[(3S,4S)-4-羥基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]丙醯胺(155 mg，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.70 - 7.61 (m,3H), 7.34 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 5.0,3.9 Hz, 1H),3.59 (dd, J = 11.3, 4.0 Hz, 1H),3.27 -3.18 (m,3H), 2.79 - 2.64 (m, 2H). LCMS m/z 382.12 $[M+H]^+$。

實例2.固態NMR實驗

【0481】使用配備有Bruker-Biospin 4mm HFX探針之Bruker-Biospin 400 MHz寬孔光譜儀。將樣本封裝於4 mm ZrO_2轉子中，且在變角度旋轉(MAS)條件下旋轉，其中旋轉速度通常設定為12.5 kHz。使用^{1}H MAS T_1飽和恢復馳緩實驗來量測質子弛緩時間，以便建立^{13}C交叉極化(CP) MAS實驗之適當再循環延遲。使用^{19}F MAS T_1飽和恢復馳緩實驗來量測氟弛緩時間，以便建立^{19}F MAS實驗之適當再循環延遲。將碳CPMAS實驗之CP接觸時間設定為2 ms。採用具有線性上升(自50%至100%)之CP質子脈衝。對於外部參考樣本(甘胺酸)進行碳Hartmann-Hahn匹配進行最佳化。在質子解耦下，使用TPPM15解耦序列(其中場強度為大致100 kHz)，記錄碳及氟光譜兩者。

化合物2之形式之X射線粉末繞射

形式A

X射線粉末繞射

【0482】使用配備有PIXcel 1D偵測器之PANalytical Empyrean繞射儀，在室溫下獲得形式A之X射線粉末繞射圖(**圖1**)。在下表11中列舉峰。

表11.來自形式A之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
26.3	100.0
13.2	76.6
9.5	53.9
26.7	40.9
19.8	38.7
14.4	32.5
19.2	30.5
28.6	25.0
19.5	23.5
18.8	22.3
20.7	21.2
21.4	17.7
17.7	17.6
24.0	16.7
22.9	16.4
21.7	15.7
27.7	12.7
27.1	12.4
16.1	12.0
29.1	11.0
29.5	10.4
23.3	10.3
22.4	10.1

固態NMR

【0483】用以下參數，獲得在275K下之形式A的^{13}C CPMAS（**圖2**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表12中列舉峰。以**粗體**突出顯示之碳峰為形式A相對於以下形式所特有的：水合物A、水合物C及非晶形式。

表12.來自形式A之^{13}C CPMAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
178.7	**46.1**
176.7	46
162.5	6.6
160.3	9.6
157.0	11.4

154.4	**16.2**
148.8	7.6
132.8	30.8
131.5	39.0
127.8	**100.0**
125.2	**28.7**
119.4	23.3
117.5	35.0
115.5	30.8
112.1	55.8
102.0	**47.5**
97.0	16.7
73.3	67.0
59.3	**48.0**
46.6	49.1
38.9	**68.3**
24.4	**66.5**

【0484】 用以下參數，獲得在275K下之形式A的^{19}F MAS (**圖3**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表13中列舉峰。以粗體突出顯示之氟峰為形式A相對於以下形式所特有的：水合物A、水合物B、水合物C及非晶形式。

表13.來自形式A之^{19}F MAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
-116.0	**8**
-119.7	**12.5**
-137.1	3.2
-138.1	**3.2**

熱解重量分析

【0485】 使用TA Instruments Q5000 TGA來量測形式A之熱解重量分析。自環境溫度直至熱降解，TGA熱分析圖(**圖4**)顯示可忽略的重量損失。

差示掃描熱量測定分析

【0486】 使用TA Instruments Discovery DSC來量測形式A之熔點。熱分析圖(**圖5**)顯示200℃之熔融起始，其中峰在202℃處。

IR光譜分析

【0487】使用配備有金剛石ATR取樣附件之Thermo Scientific Nicolet iS50光譜儀，收集形式A之IR光譜(**圖6**)。在下表14中列舉峰。以粗體突出顯示之氟峰為形式A相對於以下形式所特有的：水合物A、水合物B、水合物C及非晶形式。

表14.來自形式A之IR光譜之頻率清單

頻率(cm^{-1})	部分	振動
3487	OH	伸縮
3397，3319，3219	NH	伸縮
2985，2973，2937，2913	脂族CH	伸縮
3118	芳族CH	伸縮
1704，1647	醯胺CO	伸縮
1551，1494	芳族及雜芳環	伸縮
972	脂族CO	伸縮

水合物形式A

X射線粉末繞射

【0488】使用配備有密封管源及PIXcel 1D Medipix-3偵測器之PANalytical Empyrean系統(Malvern PANalytical Inc，Westborough，Massachusetts)，記錄在傳輸模式下於室溫下的X射線粉末繞射(XRPD)光譜。用銅輻射(1.54060Å)，在45 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣本置於具有聚酯薄膜之96孔樣本架上且負載至儀器中。在約3°至約40° 2θ之範圍內，掃描樣本，其中步長為0.0131303°且49 s/步驟。

【0489】使用配備有PIXcel 1D偵測器之PANalytical Empyrean繞射儀，在室溫下獲得水合物形式A之X射線粉末繞射圖(**圖7**)。在下表15中列舉峰。

表15.來自水合物形式A之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ± 0.2)	強度 %
25.5	100.0
25.4	49.5
12.2	38.5
24.2	30.7
19.1	30.4
19.0	23.5
22.7	22.4
19.6	17.9
20.2	15.9
18.3	14.1
27.2	13.6
12.4	12.6
19.9	12.5
6.2	11.7

固態NMR

【0490】 用以下參數，獲得在275K下之水合物形式A的^{13}C CPMAS (**圖8**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表16中列舉峰。以**粗體**突出顯示之碳峰為水合物形式A相對於以下形式所特有的：水合物A、水合物C及非晶形式。

表16.來自水合物形式A之^{13}C CPMAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
177.5	**37.1**
175.4	37.7
173.5	64.4
163.0	14.5
160.4	25.8
157.7	**24.6**
155.5	31.6
149.7	16.0
146.9	20.3
133.4	47.1
131.2	48.9
128.9	**45.4**
126.9	62.9
125.8	22.7

120.2	37.3
115.7	54.1
111.1	100.0
98.5	45.6
97.9	45.6
95.4	**54.3**
74.1	42.7
72.3	47.6
60.6	66.2
45.9	40.3
36.9	**40.7**
35.9	49.2
33.5	8.1
23.0	**56.2**
22.3	**53.9**

【0491】用以下參數，獲得在275K下之水合物形式A的^{19}F MAS(**圖9**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表17中列舉峰。以**粗體**突出顯示之氟峰為水合物形式A相對於以下形式所特有的：水合物A、水合物B、水合物C及非晶形式。

表17.來自水合物形式A之^{19}F MAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度[rel]
-113.8	**7.2**
-114.9	6.7
-123.7	9.1
-125.8	**8.8**
-132.8	**12.5**

熱解重量分析

【0492】在TA Discovery熱重量分析儀(TA Instruments，NewCastle，DE)上，收集TGA資料。以10℃/min之加熱速率，掃描自25℃至300℃之重量為大致1-10 mg的樣本。藉由Trios分析軟體(TA Instruments，New Castle，DE)收集資料且進行分析。熱分析圖(**圖10**)顯示直至~75℃，~ 6.2% (w/w)重量損失。

差示掃描熱量測定分析：

【0493】使用TA Discovery差示掃描量熱計(TA Instruments，NewCastle，DE)，進行DSC。儀器藉由銦進行校準。將大致1-10 mg之樣本稱量至密封罐中，該等密封罐使用具有一個孔洞之蓋旋緊。以10℃/min之加熱速率，掃描自25℃至300℃之DSC樣本。藉由Trios分析軟體(TA Instruments，New Castle，DE)收集資料且進行分析。熱分析圖(**圖11**)顯示在以下處之多個吸熱及放熱峰：~97℃、~137℃、~164℃、185℃、222℃。

水合物形式B

X射線粉末繞射

【0494】使用配備有密封管源及PIXcel 1D Medipix-3偵測器之PANalytical Empyrean系統(Malvern PANalytical Inc，Westborough，Massachusetts)，記錄在傳輸模式下於室溫下的X射線粉末繞射(XRPD)光譜。用銅輻射(1.54060Å)，在45 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣本置於具有聚酯薄膜之96孔樣本架上且負載至儀器中。在約3°至約40° 2θ之範圍內，掃描樣本，其中步長為0.0131303°且49 s/步驟。

【0495】使用配備有PIXcel 1D偵測器之PANalytical Empyrean繞射儀，在室溫下獲得水合物形式B之X射線粉末繞射圖(**圖12**)。在下表18中列舉峰。

表18.來自水合物形式B之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
9.3	100.0
18.7	89.7
24.6	88.4
21.1	73.6
19.1	72.9

9.0	69.3
3.8	59.5
20.8	56.1
26.8	46.5
26.4	40.7
7.6	40.5
20.2	36.6
15.4	35.4
13.7	34.4
22.0	32.7
11.0	32.0
16.7	28.7
12.5	28.6
22.9	27.2
21.7	23.3
29.4	20.7
10.2	16.5

固態NMR

【0496】 用以下參數，獲得在275K下之水合物形式A及水合物形式B之混合物的^{19}F MAS (**圖13**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表19中列舉峰。以**粗體**突出顯示之氟峰為水合物B相對於以下形式所特有的：形式A、水合物A、水合物C及非晶形式。

表19.來自水合物形式B之^{19}F MAS之峰清單

化學位移 [ppm]	強度 [rel]	相ID
-113.8	7.2	水合物A
-114.8	6.9	水合物A
-117.0	**1.8**	**水合物B**
-119.1	**1.5**	**水合物B**
-123.6	9.5	水合物A
-125.8	9.2	水合物A
-132.7	12.5	水合物A
-137.7	**1.1**	**水合物B**

水合物形式C

X射線粉末繞射

【0497】 在Si零背景固持器上，用Panalytical X'Pert^{3}粉末XRPD進

行XRPD。相對於Panalytical Si參考標準盤，校準2θ位置。

【0498】 使用配備有PIXcel 1D偵測器之PANalytical Empyrean繞射儀，在室溫下獲得水合物形式C之X射線粉末繞射圖(**圖14**)。在下表20中列舉峰。

表20.來自水合物形式C之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
13.2	100.0
21.8	33.9
14.6	31.6
15.7	28.6
24.9	28.2
3.7	25.6
18.3	25.4
10.4	19.4
10.7	18.4
22.0	18.2
12.2	15.6
11.3	13.3
24.0	11.8
21.0	11.7
18.6	11.1
24.6	11.1

固態NMR

【0499】 用以下參數，獲得在275K下之水合物形式C的^{13}C CPMAS(**圖15**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表21中列舉峰。以**粗體**突出顯示之碳峰為水合物C相對於以下形式所特有的：形式A、水合物A及非晶形式。

表21.來自水合物形式C之^{13}C CPMAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
178.2	**34.8**
177.4	27.5
176.6	22.4
173.8	54.8

162.8	21.7
160.3	34.0
157.1	16.8
155.0	24.7
149.5	8.6
146.8	9.8
133.8	30.0
132.8	27.9
131.4	56.3
127.2	**100.0**
119.5	40.9
116.9	**60.8**
111.0	96.4
98.2	63.2
73.8	32.7
73.3	34.0
72.1	28.7
71.6	**29.9**
60.8	35.6
57.6	**40.2**
49.6	**68.0**
35.5	**85.1**
20.0	**60.5**

【0500】 用以下參數，獲得在275K下之水合物形式C的^{19}F MAS (**圖16**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表22中列舉峰。以**粗體**突出顯示之氟峰為水合物C相對於以下形式所特有的：形式A、水合物A、水合物B及非晶形式。

表22.來自水合物形式C之^{19}F MAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
-109.9	**5.8**
-111.5	**5.2**
-113.0	**6.0**
-114.7	5.2
-120.9	**6.6**
-121.8	**7.6**
-123.1	8.6
-123.4	**8.8**
-137.0	12.5

熱解重量分析

【0501】 使用來自TA Instrument之Discovery 550 TGA，收集TGA資料。熱分析圖(圖17)顯示直至~100℃，~ 2.5% (w/w)重量損失。

差示掃描熱量測定分析

【0502】 使用來自TA Instrument之TA Q2000 DSC，進行DSC。DSC用銦參考標準物校準，且TGA使用鎳參考標準物校準。熱分析圖(**圖18**)顯示在以下處之多個吸熱及放熱峰：~112℃、~145℃、~189℃。

水合物形式D

X射線粉末繞射

【0503】 在Si零背景固持器上，用Panalytical X'Pert^{3}粉末XRPD進行XRPD。相對於Panalytical Si參考標準盤，校準2θ位置。獲得水合物形式D之X射線粉末繞射圖(**圖19**)。在下表23中列舉峰。

表23.來自水合物形式D之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
8.2	100.0
5.0	52.1
15.2	48.1
7.7	38.2
4.1	18.5
15.5	17.5
19.0	15.7
7.6	12.7
16.5	12.1

熱解重量分析：

【0504】 使用來自TA Instrument之Discovery 550 TGA，收集TGA資料。熱分析圖(**圖20**)顯示直至~175℃，~ 2.4% (w/w)重量損失。

差示掃描熱量測定分析：

【0505】 使用來自TA Instrument之TA Q2000 DSC，進行DSC。

DSC用鋁參考標準物校準，且TGA使用鎳參考標準物校準。熱分析圖(**圖21**)顯示在以下處之多個吸熱及放熱峰：~121℃、~148℃、~176℃、~196℃。

水合物形式E

X射線粉末繞射

【0506】在Si零背景固持器上，用Panalytical X'Pert^{3}粉末XRPD進行XRPD。相對於Panalytical Si參考標準盤，校準2θ位置。獲得水合物形式E之X射線粉末繞射圖(**圖22**)。在下表24中列舉峰。

表24.來自水合物形式E之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
14.3	100.0
18.9	85.7
11.4	51.4
7.7	28.4
6.5	20.7
16.4	20.1
12.8	17.1
11.8	11.4
22.1	10.6
15.8	10.3

熱解重量分析：

【0507】使用來自TA Instrument之Discovery 550 TGA，收集TGA資料。熱分析圖(**圖23**)顯示直至~150℃，~ 1.6% (w/w)重量損失。

差示掃描熱量測定分析

【0508】使用來自TA Instrument之TA Q2000 DSC，進行DSC。DSC用鋁參考標準物校準，且TGA使用鎳參考標準物校準。熱分析圖(**圖24**)顯示在以下處之多個吸熱及放熱峰：~107℃、~127℃、~150℃、~177℃、~195℃。

水合物形式F

X射線粉末繞射：

【0509】 在Si零背景固持器上，用Panalytical X'Pert^{3}粉末XRPD進行XRPD。相對於Panalytical Si參考標準盤，校準2θ位置。獲得水合物形式F之X射線粉末繞射圖(**圖25**)。在下表25中列舉峰。

表25.來自水合物形式F之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
11.4	100.0
3.8	39.8
7.6	23.1

熱解重量分析：

【0510】 使用來自TA Instrument之Discovery 550 TGA，收集TGA資料。熱分析圖(**圖26**)顯示直至~175℃，~ 1.8% (w/w)重量損失。

差示掃描熱量測定分析：

【0511】 使用來自TA Instrument之TA Q2000 DSC，進行DSC。DSC用銦參考標準物校準，且TGA使用鎳參考標準物校準。熱分析圖(**圖27**)顯示在以下處之多個吸熱及放熱峰：~174℃、~177℃、~197℃。

MTBE溶劑合物

X射線粉末繞射

【0512】 在Si零背景固持器上，用Panalytical X'Pert^{3}粉末XRPD進行XRPD。相對於Panalytical Si參考標準盤，校準2θ位置。獲得MTBE溶劑合物之X射線粉末繞射圖(**圖28**)。在下表26中列舉峰。

表26.來自MTBE溶劑合物之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
6.0	100.0
8.4	96.9

20.2	77.9
18.0	51.8
19.4	45.4
6.8	45.0
22.0	43.5
24.7	36.9
24.1	24.0
21.2	23.4
14.2	21.1
13.5	18.5
17.6	12.3
27.4	11.8
25.9	10.9
6.0	100.0

熱解重量分析

【0513】使用來自TA Instrument之Discovery 550 TGA，收集TGA資料。熱分析圖(**圖29**)顯示直至~58℃，~ 1.0% (w/w)重量損失；及自~58℃至~193℃，~8.0% (w/w)重量損失。

差示掃描熱量測定分析：

【0514】使用來自TA Instrument之TA Q2000 DSC，進行DSC。DSC用銦參考標準物校準，且TGA使用鎳參考標準物校準。熱分析圖(**圖30**)顯示在以下處之多個吸熱及放熱峰：~131℃、~148℃、~193℃。

DMF溶劑合物

X射線粉末繞射

【0515】在Si零背景固持器上，用Panalytical X'Pert^{3}粉末XRPD進行XRPD。相對於Panalytical Si參考標準盤，校準2θ位置。獲得DMF溶劑合物之X射線粉末繞射圖(**圖31**)。在下表27中列舉峰。

表27.來自DMF溶劑合物之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
20.1	100.0
18.0	73.6

15.3	48.8
9.3	44.9
5.6	36.8
14.2	32.2
9.8	30.0
17.5	29.5
10.9	22.4

熱解重量分析：

【0516】使用來自TA Instrument之Discovery 550 TGA，收集TGA資料。熱分析圖(**圖32**)顯示直至~141℃，~ 8.9% (w/w)重量損失。

差示掃描熱量測定分析：

【0517】使用來自TA Instrument之TA Q2000 DSC，進行DSC。DSC用銦參考標準物校準，且TGA使用鎳參考標準物校準。熱分析圖(**圖33**)顯示在以下處之多個吸熱及放熱峰：~101℃、~110℃、~190℃。

非晶形式

X射線粉末繞射：

【0518】使用配備有Vantec-1偵測器之Bruker Advance，獲得在反射模式下於室溫下的XRPD圖案。在矽樣本架上，以連續模式(步長為0.0144531°且時間/步驟為0.25秒)，自3-40° 2θ，分析樣本。以15 rpm旋轉樣本。獲得非晶形式之X射線粉末繞射圖(**圖34**)。

固態NMR

【0519】用以下參數，獲得在275K下之非晶形式的^{13}C CPMAS (**圖35**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表28中列舉峰。相對於以下形式，呈粗體之碳峰為非晶形式所特有的：形式A、水合物A、水合物C。

表28.來自非晶形式之^{13}C CPMAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度[rel]
174.7	**58.9**
161.3	**31.0**
155.8	35.1
147.4	27.0
137.0	34.4
130.2	**100.0**
120.9	**50.5**
115.5	67.7
112.3	43.4
98.8	58.3
74.7	**38.7**
61.0	40.6
45.7	46.2
36.4	39.5
20.5	**34.8**

【0520】用以下參數，獲得在275K下之非晶形式的^{19}F MAS (**圖36**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表29中列舉峰。以粗體突出顯示之氟峰為非晶形式相對於以下形式所特有的：形式A、水合物A、水合物B及非晶形式。

表29.來自非晶形式之^{19}F MAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度[rel]
-114.1	10.8
-122.4	**12.5**
-131.1	**8.3**

差示掃描熱量測定分析

【0521】使用TA Discovery差示掃描量熱計(TA Instruments，New Castle，DE)，進行DSC。儀器藉由銦進行校準。將大致1-10 mg之樣本稱量至密封罐中，該等密封罐使用具有一個孔洞之蓋旋緊。以10℃/min之加熱速率，掃描自25℃至300℃之DSC樣本。藉由Trios分析軟體(TA Instruments，New Castle，DE)收集資料且進行分析。熱分析圖(**圖37**)顯示~87℃之玻璃轉化。

化合物87之形式之X射線粉末繞射

形式A

X射線粉末繞射：

【0522】使用配備有PIXcel 1D偵測器之PANalytical Empyrean繞射儀，在室溫下獲得形式A之X射線粉末繞射圖(**圖38**)。在下表30中列舉峰。

表30.來自形式A之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
21.0	100.0
14.2	95.9
23.1	59.5
21.2	54.2
4.7	49.4
9.0	46.2
16.7	33.5
22.9	31.2
24.5	24.2
20.0	21.2
26.1	20.1
26.0	18.4
25.2	18.2
18.9	17.6
9.5	16.5
27.8	15.0
24.3	13.6
25.6	12.7
18.1	11.9
22.1	11.8
17.5	9.8

固態NMR

【0523】用以下參數，獲得在275K下之形式A的^{13}C CPMAS (**圖39**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表31中列舉峰。以**粗體**突出顯示之碳峰為形式A相對於以下形式所特有的：水合物、IPAC溶劑合物及非晶形。

表31.來自形式A之^{13}C CPMAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度[rel]
174.5	100.0
163.8	16.5
161.3	25.5
135.3	81.6
133.9	66.4
130.6	28.0
129.5	96.0
128.3	**48.2**
122.0	**90.6**
120.8	83.3
120.5	89.9
117.0	25.6
112.2	75.4
110.3	91.5
75.3	80.8
58.4	**72.4**
47.7	63.6
38.4	**52.1**
22.0	54.3

【0524】 用以下參數，獲得在275K下之形式A的^{19}F MAS (**圖40**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表32中列舉峰。

表32.來自形式A之^{19}F MAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度[rel]
-110.09	12.5

熱解重量分析

【0525】 使用TA Instruments Q5000 TGA來量測形式A之熱解重量分析。自環境溫度直至熱降解，TGA熱分析圖(**圖41**)顯示極少重量損失。

差示掃描熱量測定分析

【0526】 使用TA Instruments Discovery DSC來量測形式A之熔點。熱分析圖(**圖42**)顯示157℃之熔融起始，其中峰在160℃處。

水合物形式

X射線粉末繞射

【0527】使用配備有密封管源及PIXcel 1D Medipix-3偵測器之PANalytical Empyrean系統(Malvern PANalytical Inc，Westborough，Massachusetts)，記錄在傳輸模式下於室溫下的X射線粉末繞射(XRPD)光譜。用銅輻射(1.54060Å)，在45 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣本置於具有聚酯薄膜之96孔樣本架上且負載至儀器中。在約3°至約40° 2θ之範圍內，掃描樣本，其中步長為0.0131303°且49 s/步驟。

【0528】使用配備有PIXcel 1D偵測器之PANalytical Empyrean繞射儀，在室溫下獲得水合物形式之X射線粉末繞射圖(**圖43**)。在下表33中列舉峰。

表33.來自水合物形式之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ± 0.2)	強度 %
12.1	100.0
21.3	80.8
9.3	71.5
10.0	68.5
20.5	63.5
20.0	55.6
20.8	50.6
28.6	50.1
28.7	49.4
23.7	43.8
20.1	42.6
24.8	38.6
15.0	37.3
10.9	33.1
20.9	32.1
18.3	29.6
21.8	28.7
19.3	27.5
26.0	26.5
11.8	25.3

22.7	22.2
26.1	20.4
27.3	20.1
26.4	19.1
26.7	18.8
26.3	17.7
22.8	16.6
15.8	12.5
22.0	11.2
26.8	10.3

單晶

【0529】 自異丙醇及水，生長出化合物**87**水合物形式之單晶。在配備有Cu Kα輻射(λ=1.54178 Å)及CMOS偵測器之Bruker繞射儀上，獲得在100K處之X射線繞射資料。使用SHELX程序(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)解析結構且進行優化，且結果概述於下表34中。

表34.單晶資料

晶體系統	斜方晶
空間群	$P2_12_12_1$
a (Å)	4.8519(2)
b (Å)	9.5398(4)
c (Å)	44.5989(16)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V ($Å^3$)	2064.31(14)
Z/Z'	4/1
溫度	100 K

固態NMR

【0530】 用以下參數，獲得在275K下之水合物形式的^{13}C CPMAS (**圖44**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表35中列舉峰。以**粗體**突出顯示之碳峰為水合物形式相對於以下形式所特有的：形式A、IPAc溶劑合物及非晶形。

表35.來自水合物形式之^{13}C CPMAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
176.1	43.2
175.2	52.9
163.9	9.5
161.3	14.8
135.5	58.5
133.5	**46.7**
130.4	42.2
129.6	67.2
129.0	49.5
121.4	100.0
119.8	**73.4**
116.1	34.5
112.8	70.6
111.0	60.2
74.2	**75.9**
56.4	**46.9**
47.4	49.4
35.1	55.8
18.7	**60.5**

【0531】 用以下參數，獲得在275K下之水合物形式的^{19}F MAS (**圖45**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表36中列舉峰清單。

表36.來自水合物形式之^{19}F MAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
-113.6	12.5

熱解重量分析

【0532】 在TA Discovery熱重量分析儀(TA Instruments，New Castle，DE)上，收集TGA資料。以10℃/min之加熱速率，掃描自25℃至300℃之重量為大致1-10 mg的樣本。藉由Trios分析軟體(TA Instruments，New Castle，DE)收集資料且進行分析。熱分析圖(**圖46**)顯示直至~78℃，~ 9% (w/w)重量損失。

差示掃描熱量測定分析：

【0533】 使用TA Instruments DSC Q2000，獲得MDSC曲線。以2

℃/min之加熱速率，自35℃至300℃掃描樣本，其中在1分鐘內調製+/- 1℃。藉由Trios分析軟體(TA Instruments，New Castle，DE)收集資料且進行分析。熱分析圖(**圖47**)顯示在~86℃及~158℃處之兩個吸熱峰。

IPAc溶劑合物

X射線粉末繞射

【0534】使用配備有密封管源及PIXcel 1D Medipix-3偵測器之PANalytical Empyrean系統(Malvern PANalytical Inc，Westborough，Massachusetts)，記錄在傳輸模式下於室溫下的X射線粉末繞射(XRPD)光譜。用銅輻射(1.54060Å)，在45 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣本置於具有聚酯薄膜之96孔樣本架上且負載至儀器中。在約3°至約40° 2θ之範圍內，掃描樣本，其中步長為0.0131303°且49 s/步驟。獲得IPAc溶劑合物之濕潤樣本之X射線粉末繞射圖(**圖48**)。在下表37中列舉峰。

表37.來自IPAc溶劑合物之濕潤樣本之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
5.0	100.0
11.5	51.5
18.8	39.5
12.0	34.2
11.7	29.8
24.2	28.4
23.6	28.2
22.0	25.9
26.2	22.5
14.4	20.1
23.0	20.0
25.2	19.3
13.1	18.6
12.5	17.7
20.5	15.2
21.2	14.4

19.6	14.2
28.9	11.5
16.9	10.7
28.5	10.3
18.3	10.2

【0535】 獲得IPAc溶劑合物之真空乾燥樣本之X射線粉末繞射圖(**圖49**)。在下表38中列舉峰。

表38.來自IPAc溶劑合物之真空乾燥樣本之X射線粉末繞射圖之峰清單

角 (度2θ ±0.2)	強度 %
5.0	100.0
11.5	54.6
18.8	50.9
16.0	48.4
9.9	36.4
12.0	29.4
11.7	27.5
22.0	26.5
23.1	25.5
23.6	22.6
24.2	19.9
14.4	18.0
26.2	16.9
25.2	16.6
20.4	14.9
13.0	14.7
27.5	13.4
13.7	12.9
19.9	12.5
16.9	11.8
12.5	11.4

固態NMR

【0536】 用以下參數，獲得在275K下之IPAc溶劑合物的^{13}C CPMAS (**圖50**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表39中列舉峰。以**粗體**突出顯示之碳峰為IPAc溶劑合物相對於以下形式所特有的：形式A、水合物及非晶形。

表39.來自IPAc溶劑合物之^{13}C CPMAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
178.3	**9.6**
178.0	**19.7**
177.5	**12.2**
175.7	19.5
175.4	21.2
175.2	21.2
173.2	**20.5**
172.2	15.5
171.5	**40.2**
164.1	10.4
163.6	16.0
161.7	15.2
161.4	16.7
161.2	25.1
138.1	**42.0**
137.9	**41.7**
136.2	18.7
135.9	**18.9**
132.2	**30.3**
131.9	29.3
131.4	**37.4**
130.7	55.7
130.0	61.1
129.2	40.3
121.7	28.5
121.4	27.4
121.0	82.7
120.0	36.2
119.1	**77.2**
118.7	**40.2**
118.5	24.6
118.0	22.8
116.9	10.8
116.2	39.1
115.9	28.4
115.6	30.2
111.8	44.2
110.9	47.5
109.8	**29.5**
108.9	**29.0**
107.4	**53.3**
77.1	**30.5**
76.8	**34.5**
76.0	**32.1**
75.5	28.3

68.5	**47.6**
61.6	8.9
61.1	20.0
60.5	27.1
60.0	26.2
47.2	18.4
46.6	14.1
45.8	19.2
35.4	31.0
33.9	**40.7**
22.3	32.3
21.9	100.0
20.8	**91.0**

【0537】 用以下參數，獲得在275K下之IPAc溶劑合物的^{19}F MAS (**圖51**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表40中列舉峰。以**粗體**突出顯示之氟峰為IPAc溶劑合物相對於以下形式所特有的：形式A、水合物及非晶形。

表40.來自IPAc溶劑合物之^{19}F MAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]	組分
-107.1	**9.0**	**2**
-107.4	**8.4**	**3**
-108.0	**9.5**	**1**
-109.2	6.2	3
-109.8	6.1	2
-113.5	12.1	2, 3
-114.5	**3.1**	**4**
-115.0	**11.6**	**1**
-116.2	**12.5**	**3, 2**

熱解重量分析

【0538】 使用TA Instruments Q5000 TGA來量測VX-179形式A之熱解重量分析。短暫真空乾燥樣本之熱分析圖(**圖52**)顯示直至~200℃，~8%重量損失。真空乾燥~1周之樣本之熱分析圖(**圖53**)顯示直至~200℃，~6%重量損失。

差示掃描熱量測定分析：

【0539】使用TA Instruments DSC Q2000，獲得MDSC曲線。以2℃/min之加熱速率，自35℃至300℃掃描樣本，其中在1分鐘內調製+/- 1℃。短暫真空乾燥樣本之熱分析圖(**圖54**)顯示多個吸熱峰，包括在~116℃處之吸熱峰。真空乾燥~1周之樣本之熱分析圖(**圖55**)顯示多個吸熱峰，包括在~116℃處之吸熱峰。

非晶形式

X射線粉末繞射：

【0540】使用配備有密封管源及PIXcel 1D Medipix-3偵測器之PANalytical Empyrean系統(Malvern PANalytical Inc，Westborough，Massachusetts)，記錄在傳輸模式下於室溫下的X射線粉末繞射(XRPD)光譜。用銅輻射(1.54060Å)，在45 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣本置於具有聚酯薄膜之96孔樣本架上且負載至儀器中。在約3°至約40° 2θ之範圍內，掃描樣本，其中步長為0.0131303°且49 s/步驟。獲得非晶形式之X射線粉末繞射圖(**圖56**)。

固態NMR

【0541】用以下參數，獲得在275K下之非晶形式的^{13}C CPMAS (**圖57**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表41中列舉峰。相對於以下形式，呈**粗體**之碳峰為非晶形式所特有的：形式A、水合物形式及IPAC溶劑合物。

表41.來自非晶形式之^{13}C CPMAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度[rel]
174.5	43.9
163.0	16.8
161.1	21.8
136.3	53.5
129.4	100.0

119.5	**77.7**
116.0	57.6
111.5	63.1
74.3	27.3
60.6	27.9
46.0	34.2
37.2	**28.7**
30.5	10.7
21.2	**26.9**

【0542】 用以下參數，獲得在275K下之非晶形式的^{19}F MAS (**圖58**)：12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm。在下表42中列舉峰。相對於以下形式，以**粗體**突出顯示之氟峰為非晶形式所特有的：形式A、水合物形式及IPAC溶劑合物。

表42.來自水合物形式C之^{19}F MAS之峰清單

化學位移[ppm]	強度 [rel]
-114.1	**12.5**

實例3.偵測及量測化合物之APOL1抑制劑特性之分析

用誘導性之穩定HEK 293細胞純系進行之急性APOL1鉈分析

【0543】 脂蛋白元L1 (APOL1)蛋白質在質膜中形成鉀可滲透的陽離子孔。在HEK293細胞中，*APOL1*風險變體(G1及G2)比G0誘導更高的鉀通量。此分析利用鉈(Tl+)經過配位體閘控的鉀通道的滲透性。在經過鉀通道進行的與Tl+結合時，染料產生明亮的螢光信號。Tl+信號之強度與呈打開狀態之鉀通道之數目成比例。因此，其提供一種鉀通道活性之功能指示。在初始染料負載步驟期間，呈乙醯氧基甲基(AM)酯之Tl+指示物染料經由被動擴散進入細胞。細胞質酯酶裂解AM酯且降低其活性鉈敏感性形式。接著，用Tl+刺激細胞。分析中之螢光增加表示Tl+經由鉀通道(亦即經由APOL1孔)特異性流入細胞中，從而為鉀通道/孔活性提供功能量測。用表現G1 *APOL1*之細胞進行鉈分析。

試劑及材料

【0544】 APOL1細胞株(HEK T-Rex穩定的誘導性細胞株)

o HEK T-Rex系統

四環素(Tet)誘導性哺乳動物表現系統。

穩定表現Tet抑制子以調節轉錄。

在全長CMV啟動子下表現。

o 使用APOL1穩定的誘導性細胞株純系：G1 DC3.25

【0545】 組織培養培養基

o 細胞培養基

● DMEM + 10% FBS + P/S + 5 μg/mL殺稻瘟菌素+ 1 μg/mL嘌呤黴素。

● 500 mL DMEM + 55 mL FBS + 5 mL P/S + 280 μL殺稻瘟菌素S HCl (10 mg/mL) + 56 μL嘌呤黴素(10 mg/mL)。

o 細胞分析培養基

● 具有2% FBS + pen strep之DMEM。

【0546】 試劑：

PBS	7.4 pH 無酚紅 無丙酮酸鈉 濃度：1X	Gibco，目錄號10-010-49
胰蛋白酶	0.25%/EDTA 2.21 mM於HBSS中	Wisent，目錄號325-043-EL
DMEM	高葡萄糖，無丙酮酸鈉，具有酚紅，具有麩醯胺酸	GIBCO，目錄號11960-051
FBS	Tet系統認可的FBS US來源的	Takara，目錄號631101
HEPES緩衝液	1 M	Invitrogen，目錄號15630-080
HBSS	鈣 鎂	Life Technologies，目錄號14025-126

	無酚紅	
DMSO		
青黴素/鏈黴素(P/S)	針對細胞培養進行無菌過濾的 濃度：100X	Wisent，目錄號450-201-EL
嘌呤黴素二鹽酸鹽	濃度：10 mg/mL	Gibco，目錄號A11138-03
殺稻瘟菌素S HCl	濃度：10 mg/mL	Gibco，目錄號A11139-03
烏本苷	製備於DMSO中之100 mM儲備液 等分且儲存在-20℃下	Tocris，目錄號1076
丙磺舒(Probenicid)	再懸浮於1 mL HBSS 20 mM HEPES中	Invitrogen，目錄號P36400
四環素	製備於H_2O中之1 mg/mL儲備液 等分且儲存在-20℃下	Sigma-Aldrich，目錄號T7660

【0547】 材料

Corning® BioCoat™ 聚D-離胺酸384孔黑色透明平底組織培養培養盤	，目錄號354663, Lot No.31616006
Corning®384孔微量盤，澄清聚丙烯，圓底，無菌	Costar，目錄號：3656
FLIPR移液管尖端，384孔	Molecular Devices，目錄號9000-0764
FLIPR鉀分析套組	Molecular Devices，目錄號R8223

【0548】 儀器及設備

o Nuaire細胞培養櫥，目錄號540-600

o 37℃/5%CO培育箱與機械臂連接，Liconic：STX110

o Molecular Devices FLIPR^{Tetra}高通量細胞篩選系統，目錄號FT0324，Molecular Devices

o ThermoFisher MultiDrop384，目錄號5840300

o Biotek Microfill，目錄號ASF1000A-4145

o BioRad TC10細胞計數器，目錄號145-0010

分析程序

【0549】 自冷凍小瓶進行細胞規模放大

o *APOL1* G13.25 (HEK293 T-Rex)冷凍小瓶：5百萬細胞/小瓶

o 步驟1，第1天：解凍冷凍小瓶至T-225中。

o 步驟2，第5天：(當時85%匯合)：以3 × 10^6個細胞/燒瓶拆分一個T-225。

o 步驟3，第8天：拆分細胞以如下文所描述針對分析培養盤進行設定。

【0550】 細胞培養

每週兩次拆分T-Rex APOL1 HEK細胞，以將匯合狀態保持在低於培養燒瓶表面積之85%。可保持細胞直至25代為止。

o 細胞培養基

■ DMEM高葡萄糖+10% FBS，+ P/S，+ 5 μg/mL殺稻瘟菌素，+ 1 μg/mL嘌呤黴素。

■ 500 mL DMEM，+ 55 mL FBS，+ 5 mL P/S，+ 280 μL殺稻瘟菌素10 mg/mL，+ 56 μL嘌呤黴素10 mg/mL。

o 分析培養基

■ 來自Invitrogen之Opti-MEM血清減少的培養基。

【0551】 第1天

細胞分析培養盤之製備

o 藉由抽吸，自x cm^2 T-燒瓶移出培養基。

o 在室溫下，用PBS 1X沖洗細胞單層。藉由抽吸移出PBS。

o 使用胰蛋白酶，使細胞胰蛋白酶化。

o 在室溫下培育燒瓶2-3分鐘。

o 接著，添加完全DMEM培養基。接著，將細胞懸浮液轉移至50 mL Falcon聚丙烯試管。

o 接著，使用Biorad TC10細胞計數器對細胞進行計數，且以1200 RPM離心所需量之細胞5分鐘。所需量為1.3 × 10^6個細胞/毫升APOL1 T-Rex HEK細胞。

o 將集結粒(pellet)懸浮於分析培養基中。

o 使用MultiDrop，向384孔黑色透明平底聚D塗覆的培養盤的每一孔中添加20 μL (對應於總計26000個細胞/孔)。

o 在塗鋪之前，向細胞中添加如下文章節中製備之四環素，以誘導APOL1表現。

o 在37℃及5%CO_2下培育之前，將培養盤保留在室溫下20至30分鐘。

四環素之製備

o 四環素儲備液係以1 mg/mL於H_2O中製備，等分且儲存在-20℃下。

o 在當天，塗鋪細胞以用於分析，如下製備四環素工作濃度：

■ 藉由轉移50 μL儲備液於5 mL分析培養基中預稀釋呈100X之四環素儲備液，得到10 μg/mL中間物儲備液。

■ 若添加Biomek至細胞培養盤，或直接添加在細胞上，得到根據下表43之1X四環素濃度，則製備呈4X之四環素。

表43細胞培養盤之四環素濃度.

純系	1X Tet ng/mL	5X Tet ng/mL	預稀釋毫升數	所稀釋細胞懸浮液毫升數
G1 DC3.25	15	75	0.3	39.7

【0552】 第2天

鉑負載染料及細胞負載之製備

FLIPR@鉀分析套組R8223

o 裝載緩衝液之製備：

1.自冰箱移出組分A (染料)及組分C (普洛尼克(Pluronic))各一個小瓶，且接著平衡至室溫。

2.對於**散裝套組**，製備200 mL之20 mM HEPES加1X HBSS pH 7.4作為組分B。

3.將組分C小瓶之內含物溶解於DMSO中，且藉由渦旋充分地混合。

4.將組分A (染料)小瓶與10 mL 組分B緩衝液(HBSS 20 mM HEPES)合併。

5.將來自步驟3之組分C溶液合併至來自步驟4之組分A溶液，且接著藉由渦旋混合1至2分鐘，直至小瓶之內含物溶解為止。注意：重要的是，內含物完全溶解以確保實驗之間的再現性。

6.對於**僅散裝套組**，將來自步驟5之溶液與殘餘190 mL所製備的組分B緩衝液合併，且接著充分地混合。

o 對於每10 mL所製備的染料，添加：200 μL丙磺舒(最終等於2.5 mM於分析培養盤中)及20 μL 100 mM烏本苷(等於100 μM於分析培養盤中)。

o 向含有25 μL之分析培養盤之各孔中添加25 μL負載染料。與機械臂連接(利用multidrop或microfill)。

o 在室溫下培育30分鐘。

藥物培養盤之製備及將化合物轉移至分析培養盤

o 將化合物塗鋪於備用分析培養盤(ARP)中。佈局於圖1中之培養盤顯示ARP之劑量反應的培養盤圖譜。

o 化合物用具有20 mM HEPES之20 μL HBSS進行水合。

o 在負載如製備上文所描述之鉈負載染料中所描述之鉈敏感性染料30分鐘之後，將化合物轉移至分析培養盤。

o 以1:500比率之最終濃度，稀釋化合物。

o 使用FLIPR完成化合物轉移。混合：3衝程(stroke)，10 μl，速度為5微升/秒，高度20 μl。抽吸：10 μl，速度為5微升/秒，高度5 μl；尖端向上速度為20毫米/秒。分配：10 μl，速度為5微升/秒，高度10 μl；液體移出速度為20毫米/秒。

o 在室溫下培育30分鐘。

硫酸鉈源培養盤之製備

o 製備於1X氯化物緩衝液中之5X硫酸鉈溶液。

o 對於5 mL 5X鉈源培養盤：**1 mL**無氯5X，0.5 mL Tl_2SO_4 50 mM (最終等效2 mM)，3.5 mL H2O。

o 分配於384孔Corning PP圓底培養盤(Costar，目錄號3656)中。

o 對於各分析培養盤需要12.5微升/孔+怠體積。

o 短暫旋轉。

在FLIPR384-Head上開始分析

參數

o 激發：470-495 nm；發射：515-575 nm。

o 添加體積：12.5 μL。

o 抽吸：12.5 μl，速度為20微升/秒，高度5 μl；尖端向上速度為20毫米/秒

o 分配：12.5 μl，速度為20微升/秒，高度40 μl；液體移出速度為20

毫米/秒。

o 讀取基線10秒；轉移12.5 μL至分析培養盤。

o 每秒鐘進行讀取，持續60秒。

o 將尖端保持在頂部以進行鉈添加。

資料分析

o Stat檔案：輸出坡度(速率)在17與32秒之間。

o 使用(無Tet DMSO)及(Tet DMSO)對照分析(分別設定刺激及中性對照)。

o 計算相對於對照之鉈速率抑制百分比。

o 資料報導為IC_{50} (半最大抑制濃度)及最大抑制百分比。

使用APOL1重組蛋白進行布氏錐蟲布氏亞種(Trypanosoma brucei brucei)裂解分析

【0553】 布氏錐蟲布氏亞種為歸因於APOL1蛋白在其HDL顆粒中之存在而人類、大猩猩及狒狒對其進行免疫的血流寄生蟲。該蛋白質經由位於其鞭毛袋中之TbHpHb受體而由寄生蟲攝入，且由含於HDL顆粒中之觸發寄生蟲進行受體內吞作用的Hpr蛋白質結合。

【0554】 在內吞作用之後，所形成的含有HDL顆粒之小泡自早期成熟為後期核內體，且隨後成熟為溶酶體。小泡內腔中之並行pH變化觸發將APOL1蛋白插入至後期核內體/溶酶體之膜中，且由此觸發溶酶體膜滲透及作為進一步下游事件，錐蟲裂解。布氏錐蟲布氏亞種對藉由所有三種*APOL1*變體(G0、G1及G2)之裂解均敏感。

【0555】 布氏錐蟲布氏亞種裂解分析為一種寄生蟲之裂解分析，其使用重組APOL1蛋白變體，隨後藉由向分析孔中添加阿爾瑪藍

(AlamarBlue)試劑(一種通用代謝氧化還原指示劑)對存活力進行螢光偵測法(阿爾瑪藍分析)。

【0556】 簡言之，阿爾瑪藍活性化合物刃青天(一種隨後可進行吸光度測定之藍色水溶性無毒且細胞可滲透分子)，降低了變為試鹵靈(resorufin) (一種隨後可進行吸光度或螢光測定之紅色化合物)之多個代謝路徑。該分析允許藉由將螢光值(FLU)內插在標準曲線上以及已知的錐蟲接種量/孔，而計算在裂解結束時相對於未處理條件之百分比存活力(各孔中殘餘活錐蟲之百分比)。

試劑及材料

【0557】 布氏錐蟲布氏亞種(ATCC，目錄號PRA-382)

o Lister 427 VSG 221血流形式。

【0558】 解凍/擴增培養基(ATCC培養基2834改良的HMI-9培養基)

IMDM	250 mL	76.3%
FBS	25 mL	7.63%
Serum Plus	25 mL	7.63%
HMI-9	25 mL	7.63%
次黃嘌呤	2.5 mL	0.763%
	總計327.5 mL	

【0559】 分析培養基(無酚紅/無FBS)：在使用當天製備

無酚紅IMDM	250 mL	82.6%
Serum Plus	25 mL	8.26%
HMI-9	25 mL	8.26%
次黃嘌呤	2.5 mL	0.826%
	總計302.5 mL	

【0560】 HMI-9 (10X)

浴銅靈二磺酸	280 mg
半胱胺酸	1820 mg
丙酮酸鈉(100x)	100 mL
尿嘧啶	100 mg
胞嘧啶	100 mg
2-巯基乙醇	140 µL
水	900 mL
	總計1000 mL

【0561】 次黃嘌呤儲備液(100x) -9 (10X)

氫氧化鈉	0.8 g
次黃嘌呤	2.72 g
水	200 mL
	總計200 mL

【0562】 培養基試劑

IMDM	酚紅 丙酮酸鈉 L-麩醯胺酸 25 mM HEPES	Life Technologies，目錄號12440
IMDM	NO Phenol Red 丙酮酸鈉 L-麩醯胺酸 25 mM HEPES	Life Technologies，目錄號21056
FBS	熱滅活	Sigma-Aldrich，目錄號F8317-500 mL
Serum Plus	培養基補充劑	Sigma-Aldrich，目錄號14008C
浴銅靈二磺酸		Sigma-Aldrich，目錄號B1125-1G
半胱胺酸		Sigma-Aldrich，目錄號C7352-25G
丙酮酸鈉溶液	100x	Sigma-Aldrich，目錄號S8636-100ml
尿嘧啶		Sigma-Aldrich，目錄號U1128-25G
胞嘧啶		Sigma-Aldrich，目錄號C3506-1G
2-巰基乙醇		Sigma-Aldrich，目錄號M3148-25ml
次黃嘌呤		Sigma，目錄號H9636
氫氧化鈉		Sigma-Aldrich，目錄號S8045-500G

【0563】 材料

T75/T175	Nunc™未處理燒瓶 非TC處理的 通氣/具有過濾器之白色蓋	T75 Thermo-Fisher，目錄號156800 T175 Thermo-Fisher，目錄號159926
分析培養盤	384孔黑色透明底	Corning®，目錄號3762

	非無菌的 非TC處理的	
聚丙烯儲存培養盤		Corning®，目錄號3656
培養盤蓋	透明通用無菌蓋	Thermo-Fisher，目錄號250002
Bravo尖端	對於384孔，30 µL尖端	Axygen，目錄號VT-384-31UL-R-S
E1-Clip尖端移液管12通道可調整的2-125 µL		Thermo-Fisher，目錄號4672070BT
尖端	125 µL E1-Clip無菌過濾器	Thermo-Fisher，目錄號94420153
尖端	125 µL E1-Clip無菌(非過濾器)	Thermo-Fisher，目錄號94410153

【0564】 設備

o E1-Clip尖端移液管12通道可調整的2-125 µL，目錄號4672070BT

o ThermoFisher MultiDrop384，目錄號5840300

o Multidrop

o Agilent Bravo，目錄號G5409A

o Bravo

o SpectraMax M5

【0565】 備用分析培養盤(ARP)

o ARP以兩種型式出現：

利用向下稀釋2.5倍，10 mM**最終**最高濃度。

利用向下稀釋3倍，5 mM**最終**最高濃度。

■ 兩者均具有10點劑量反應。

■ 最終0.1% DMSO於黑色分析培養盤中。

■ 在黑色分析培養盤中，將化合物稀釋1000倍。

■ 哥培養盤針對14種化合物進行設計，重複兩次。

o 在**最終**黑色分析培養盤中：

- 管柱1：僅培養基(無APOL1) (100%活的)
- 管柱2-23：0.05 μg/mL APOL1 (~EC_{90}) (具有APOL1，10%活的)
- 管柱24：0.1 μg/mL APOL1 (EC_{100}) (大致0%活的)

分析程序

布氏錐蟲布氏亞種培養

方案A

【0566】 步驟1，第1天

o 在35℃下解凍細胞不大於2分鐘。

o 將一個小瓶平緩地再懸浮於20 mL預溫熱培養基中，且在37℃及5%CO_2下在T75燒瓶中培育。

o 不移除低溫保護劑。

【0567】 步驟2，第4天

o 在室溫下，在800xg下離心5分鐘。

o 再懸浮於1 mL培養基中。

o 製備1:25倍稀釋液(10 μL/240 μL培養基)。

o 在血球計上進行計數(在添加寄生蟲之後)。

- 使靜置1-2分鐘以使寄生蟲沈降。
- 計數應為大致100個活的運動的寄生蟲/16網格或大致25 × 10^6個寄生蟲/燒瓶。

o 藉由添加1 × 10^6個寄生蟲/T75燒瓶於20 mL培養基中，使寄生蟲進行傳代。

o 藉由添加2.33 × 10^6個寄生蟲/T175燒瓶於46.6 mL培養基中，使寄

生蟲進行傳代。

● 對於各T75燒瓶，應為大致1.5 ×384孔分析培養盤製備足夠多的寄生蟲。

● 對於各T175燒瓶，應為大致3.8 ×384孔分析培養盤製備足夠多的寄生蟲。

【0568】 步驟3，第6天

o 在800xg下離心5分鐘。

● 再懸浮於3 mL分析培養基(無酚紅，無FBS)中/T75起始燒瓶。

● 再懸浮於7 mL分析培養基(無酚紅，無FBS)中/T175起瓶

o 製備1:25倍稀釋液。

o 藉由血球計進行計數。

● 各T75燒瓶設定應具有大致75 × 10^6個寄生蟲/燒瓶(驗證倍增時間=8.7小時± 1小時)。

● 各T175燒瓶設定應具有大致175 × 10^6個寄生蟲/燒瓶(驗證倍增時間=8.7小時± 1小時)。

● 需要46 × 10^6個寄生蟲/384孔盤(在120,000個寄生蟲/孔下)。

方案B

【0569】 步驟1，第1天

o 在35℃下解凍細胞不大於2分鐘。

o 將一個小瓶平緩地再懸浮於20 mL預溫熱培養基中，且在37℃及5%CO_2下在T75燒瓶中培育。

o 不移除低溫保護劑。

【0570】 步驟2，第2天

o 在室溫下，在800xg下離心5分鐘。

o 再懸浮於1 mL培養基中。

o 製備1:25倍稀釋液(10 μL/240 μL培養基)。

● 使靜置1-2分鐘以使寄生蟲沈降。

● 計數應為大致100個活的運動的寄生蟲/16網格或大致8 × 10^6個寄生蟲/燒瓶。

o 藉由添加1.25 × 10^6個寄生蟲/T75燒瓶於20 mL培養基中，使寄生蟲進行傳代。

● 對於各T75燒瓶設定，應具有針對大致1.5 ×384孔分析培養盤。

● 對於各T175燒瓶設定，應具有大致3.8 ×384孔分析培養盤。

【0571】 **步驟3，第5天**

o 在800xg下離心5分鐘。

● 再懸浮於3 mL分析培養基(無酚紅，無FBS)中/T75起始燒瓶。

● 再懸浮於7 mL分析培養基(無酚紅，無FBS)中/T175起始燒瓶。

o 製備1:25倍稀釋液。

o C藉由血球計進行計數。

● 各T75燒瓶應具有大致75 × 10^6個寄生蟲/燒瓶(驗證倍增時間：7.7小時± 1小時)。

● 各T175燒瓶應具有大致175 × 10^6個寄生蟲/燒瓶(驗證倍增時間：7.7小時± 1小時)。

裂解分析設定

【0572】 APOL1 G1蛋白

o 自-70℃移出一等分試樣之1.2 mg/mL APOL1蛋白儲備液。

o 測定實驗所需之量：

● 需要11.5 mL 0.1 μg/mL APOL1/384孔盤。

● 需要0.5 mL 0.2 μg/mL APOL1/384孔盤用於對照。

o 在分析培養基中製備初始1:10稀釋液(10 μL/90 μL) (現在為120 μg/mL)。

● 對於~EC_{50}，使用最終濃度為0.05 μg/mL之APOL1。需要測定每一個新批次之所使用蛋白質的此值。

● 以30 mL/孔添加濃度為0.1 μg/mL之2X APOL1。

溶液A：對於0.1 μg/mL 2X儲備液，量測8.33 μL (120 μg/mL)/10 mL。

溶液B：對於0.2 μg/mL 2X儲備液對照，量測16.67 μL (120 μg/mL)/10 mL。

【0573】 Multidrop

o 黑色分析培養盤(384孔黑孔透明底，目錄號3762)。

管柱1：每孔分配30微升分析培養基(無APOL1)。

管柱2-23：每孔分配30微升溶液A (0.1 μg/mL APOL1)。

管柱24：每孔分配30微升溶液B (0.2 μg/mL APOL1)。

o 儲存培養盤(聚丙烯儲存培養盤，Corning®，目錄號3656)。

管柱1-24：分配80 μL分析培養基(無APOL1)/孔(30 mL培養基/培養盤)。

【0574】 Bravo：化合物轉移

o 將儲存培養盤、備用分析培養盤(ARP)及黑色分析培養盤置於台面上。

● 自儲存培養盤轉移20 μL至ARP且混合。

● 自ARP轉移6 μL至黑色分析培養盤且混合。

■

● 現在準備對黑色分析培養盤進行錐蟲添加。

【0575】 錐蟲添加：

一旦已對黑色分析培養盤進行化合物添加，即開始如布氏錐蟲布氏亞種培養章節之步驟3中所描述收穫錐蟲。

o 計數錐蟲且於分析培養基(無酚紅及無FBS)中製備5×10^6/毫升。

● 對於各384孔盤，需要9.2 mL之5×10^6個錐蟲/毫升(46×10^6個/培養盤)。

o 使用E1-Clip多通道12通道2-125 μL可調整的移液管，向384孔盤之各孔中添加24 μL之5×10^6個錐蟲混合物。

o 一旦完成添加，在表面上輕觸培養盤以確保液體在各孔內。

o 將培養盤置放在培養盤振盪器上大致10秒且振盪，以確保平均分佈及確保無液滴留於任何邊緣上。

o 在37℃及5%CO_2下，置放於培育箱中隔夜(16小時)。

o 各孔應包括60 μL：

30 μL 2X APOL1培養基，6 μL 10X化合物及24 μL錐蟲溶液。

【0576】 阿爾瑪藍添加

o 在培育箱中16小時隔夜之後，自儲存於冰箱中之瓶中移出所需量之阿爾瑪藍(2.3毫升/培養盤)，且在37℃水浴中短暫升溫。

o 使用E1-Clip多通道12通道2-125 μL可調整的移液管，每孔添加6微升。

o 避光且在37℃及5%CO_2下培育培養盤2.5小時。

【0577】 在SpectraMax (Softmax Pro 6.4軟體，激發：555 nm，發射：585 nm)上讀取

化合物1至135之效能資料

【0578】 式(I)化合物適用作APOL1活性之抑制劑。下表44說明使用上文所描述之程序(上文在實例3中所描述之分析)之化合物1至135之IC_{50}。在下表44中，應用以下含義。對於IC_{50}：「+++」意謂< 0.25 μM；「++」意謂在0.25 μM與1.0 μM之間；「+」意謂大於1.0 μM。N.D. =未測定。

表44化合物1至135之效能資料

化合物編號	錐分析(IC_{50})	錐蟲分析(IC_{50})
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+	N.D.
5	++	++
6	++	++
7	+	+
8	+	+
9	+	N.D.
10	+	N.D.
11	+	N.D.
12	++	N.D.
13	++	+++
14	++	+++
15	++	N.D.
16	++	++
17	+	N.D.
18	N.D.	N.D.
19	N.D.	N.D.
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	N.D.
23	+++	N.D.
24	+++	N.D.
25	+++	N.D.
26	+++	+++

化合物編號	鉈分析(IC_{50})	錐蟲分析(IC_{50})
27	+++	+++
28	+	+
29	+++	+++
30	+++	+++
31	++	N.D.
32	+++	N.D.
33	++	N.D.
34	+++	N.D.
35	+++	N.D.
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	N.D.
39	++	N.D.
40	+++	+++
41	++	N.D.
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	N.D.
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	++	++
50	++	++
51	+++	+++
52	+++	+++
53	+	N.D.
54	++	++
55	+	+
56	+	N.D.
57	++	N.D.
58	+++	+++
59	+++	+++
60	++	N.D.
61	+++	+++
62	+++	N.D.
63	+++	N.D.
64	+	N.D.
65	++	N.D.
66	++	N.D.
67	++	N.D.
68	++	N.D.
69	+++	N.D.
70	+++	+++
71	+++	N.D.
72	+++	+++
73	+++	+++

化合物編號	鉈分析(IC_{50})	錐蟲分析(IC_{50})
74	+++	N.D.
75	+++	+++
76	+++	+++
77	+	N.D.
78	+	+
79	+++	N.D.
80	+++	+++
81	+++	N.D.
82	+++	+++
83	+++	N.D.
84	+++	N.D.
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+	N.D.
91	++	N.D.
92	+	N.D.
93	+	N.D.
94	+	N.D.
95	+++	+++
96	+	N.D.
97	+	N.D.
98	+++	+++
99	+++	+++
100	+++	N.D.
101	+++	+++
102	+++	+++
103	+++	+++
104	+++	++
105	+++	+++
106	+++	N.D.
107	+++	++
108	+++	+++
109	+++	+++
110	+	N.D.
111	+++	N.D.
112	++	+
113	+++	N.D.
114	+++	++
116	+++	+++
117	+++	N.D.
118	+++	+++
119	++	N.D.
120	+++	+++
121	+++	+++

化合物編號	鉈分析(IC_{50})	錐蟲分析(IC_{50})
122	+++	+++
123	+++	+++
124	+++	+++
125	+++	+++
126	+++	+++
127	++	++
128	+++	+++
129	+++	+++
130	+++	N.D.
131	+++	+++
132	+++	N.D.
133	++	N.D.
134	+	N.D.
135	+	N.D.

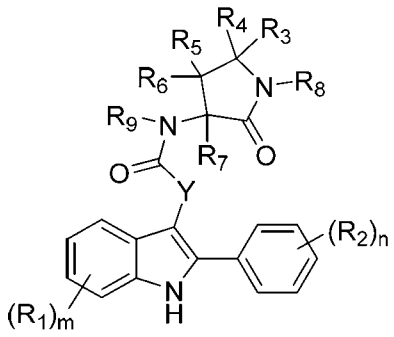
其他實施例

【0579】本發明僅僅提供本發明之例示性實施例。熟習此項技術者將根據所揭示內容及申請專利範圍容易認識到，可在不背離如隨附申請專利範圍中所定義之本發明之精神及範疇的情況下，在其中進行各種改變、修改及變化。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(**I**)化合物或其氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之溶劑合物，



(**I**)，

，其中：

(i)各R_1係獨立地選自

鹵基，

羥基，

氰基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_2-C_4直鏈、分支鏈及環狀烯基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

苯甲氧基，

3至6員雜環烯基，

3至6員雜環烷基，及

5及6員雜芳基；

(ii)各**R**$_2$係獨立地選自

鹵基，

氰基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷氧基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基；

(iii)**m**係選自0、1、2、3及4；

(iv)**n**係選自0、1、2、3、4及5；

(v)**Y**係選自二價C_1-C_4直鏈及分支鏈烷基及二價C_1-C_4直鏈及分支鏈硫烷基，其中該等二價烷基及二價硫烷基視情況經選自以下之至少一個基團取代：

C_1-C_4烷基，

鹵基，及

羥基；

(vi)**R**$_3$及**R**$_4$中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀羥烷基，及

C_1-C_3直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，或

R$_3$及**R**$_4$與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_6環烷基或羰基；

(vii)**R**$_5$及**R**$_6$中之每一者係獨立地選自

氫，

羥基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基，及

-OC(O)C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基；及

(viii)$\mathbf{R_7}$、$\mathbf{R_8}$及$\mathbf{R_9}$中之每一者係獨立地選自

氫，

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀烷基，及

C_1-C_4直鏈、分支鏈及環狀鹵烷基。

【第2項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中$\mathbf{R_3}$為氫且$\mathbf{R_4}$為氫。

【第3項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各$\mathbf{R_5}$及$\mathbf{R_6}$係獨立地選自氫及羥基。

【第4項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自鹵基。

【第5項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各$\mathbf{R_1}$為氟。

【第6項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各$\mathbf{R_2}$係獨立地選自氟及甲基。

【第7項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**m**為1或2。

【第8項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**n**為1或2。

【第9項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基：C_1-C_4烷基、鹵基及羥基。

【第10項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**Y**為二價乙基。

【第11項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**Y**為-$CH_2CH(CH_3)$-。

【第12項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**Y**為經選自以下之一個或兩個基團取代的二價乙基：鹵基及羥基。

【第13項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**Y**為經一個鹵素取代的二價乙基。

【第14項】

如請求項13之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該鹵素為氟。

【第15項】

如請求項13之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該鹵素為氯。

【第16項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**Y**為經兩個鹵基取代的二價乙基。

【第17項】

如請求項16之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該等鹵基為氟。

【第18項】

如請求項16之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該等鹵基為氯。

【第19項】

如請求項16之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該等鹵基為氟及氯。

【第20項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**Y**為經一個羥基取代的二價乙基。

【第21項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

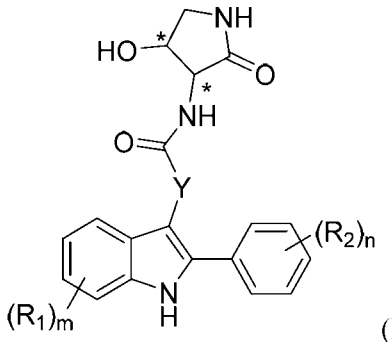
物，其中**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價硫基甲基：C_1-C_4烷基、鹵基及羥基。

【第22項】

如請求項1之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中**Y**為二價硫基甲基。

【第23項】

一種式**II**化合物或其氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之溶劑合物，



(II)

，其中：

(i)各$\mathbf{R_1}$係獨立地選自

鹵基，

氰基，

甲基，

環丙基，

異丙基，

C_2-C_3直鏈及分支鏈烯基，

羥丙基，

甲氧基，

二氫呋喃基，及

呋喃基；

(ii)各**R_2**係獨立地選自

氟，

氰基，及

甲基；

(iii)**m**係選自0、1、2及3；

(iv)**n**係選自0、1及2；及

(v)**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基或二價硫基甲基：

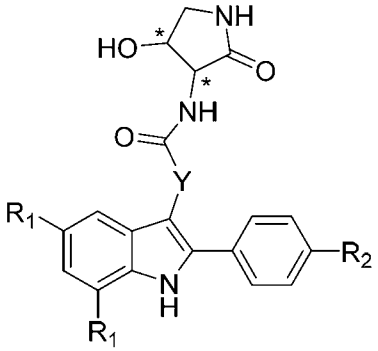
氟，

甲基，及

羥基。

【第24項】

如請求項1或23之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物係選自式**IIIa**化合物：



(IIIa)

，其中：

(i)各**R_1**係獨立地選自

氟，

氯，

溴，

氰基，

甲基，

環丙基，

乙基，

羥丙基，

異丙基，

丙烯-2-基，

二氫呋喃，

呋喃，及

甲氧基；

(ii)各R_2係獨立地選自

氟，

溴，

氰基，及

甲基；及

(iii)**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基或二價硫基甲基：

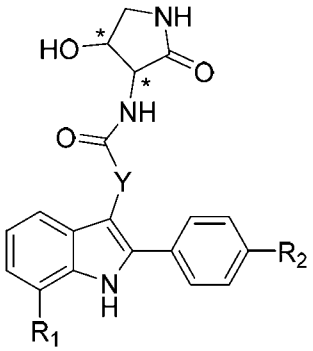
氟，

甲基，及

羥基。

【第25項】

如請求項1或23之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物係選自式**IIIb**化合物：



(IIIb)

，其中：

(i)各R_1係獨立地選自

氟，

氯，

溴，

氰基，

甲基，

環丙基，

乙基，

羥丙基，

異丙基，

丙烯-2-基，

二氫呋喃，

呋喃，及

甲氧基；

(ii)各R_2係獨立地選自

氟，

溴，

氰基，及

甲基；及

(iii)**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基或二價硫基甲基：

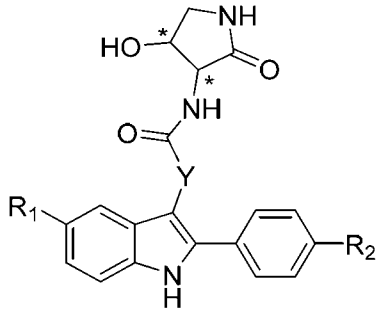
氟，

甲基，及

羥基。

【第26項】

如請求項1或23之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物係選自式**IIIc**化合物：



(IIIc)

，其中：

(i)各R_1係獨立地選自

氟，

氯，

溴，

氰基，

甲基，

環丙基，

乙基，

羥丙基，

異丙基，

丙烯-2-基，

二氫呋喃，

呋喃，及

甲氧基；

(ii)各**R_2**係獨立地選自

氟，

溴，

氰基，及

甲基；及

(iii)**Y**為視情況經選自以下之至少一個基團取代的二價乙基或二價硫基甲基：

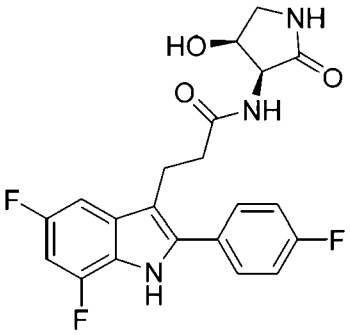
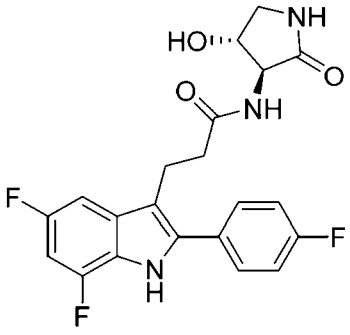
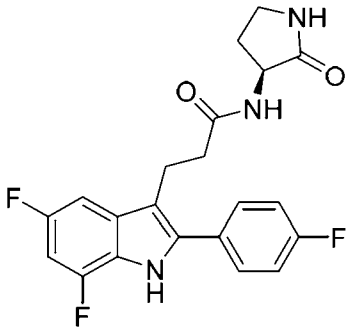
氟，

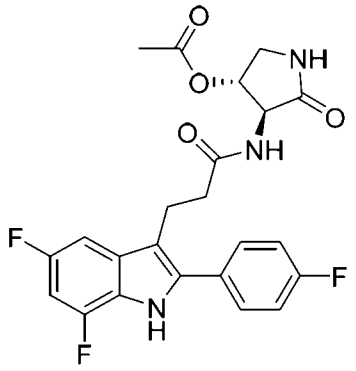
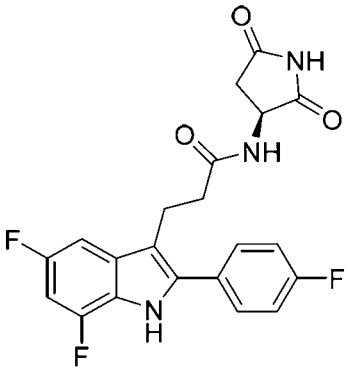
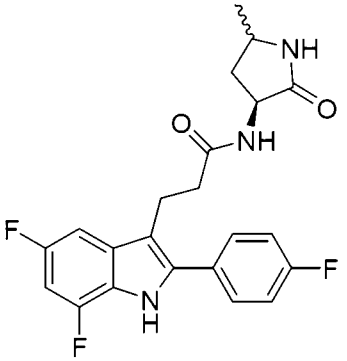
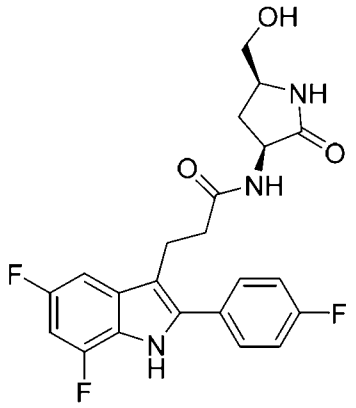
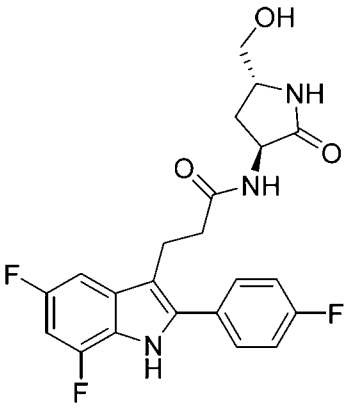
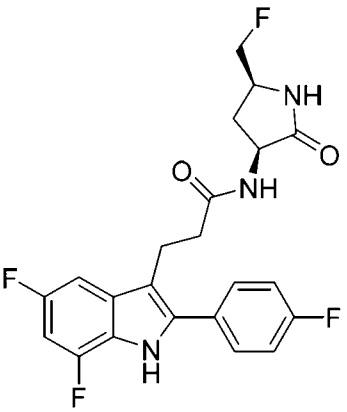
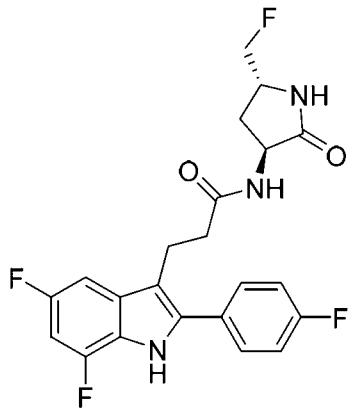
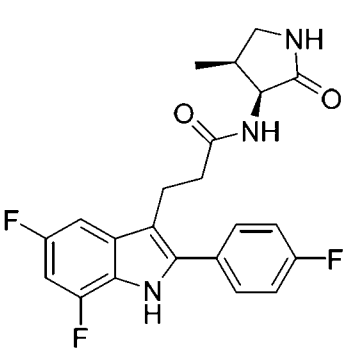
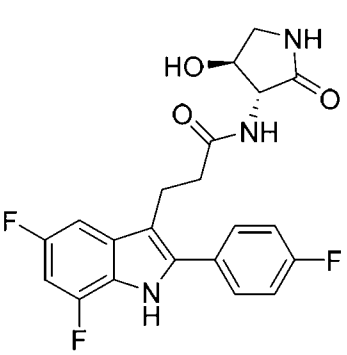
甲基，及

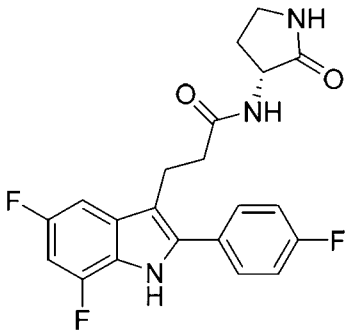
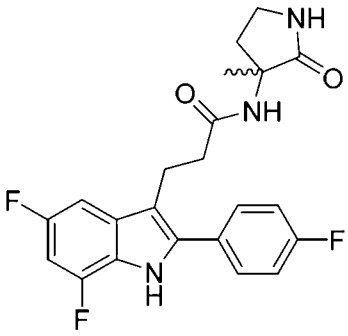
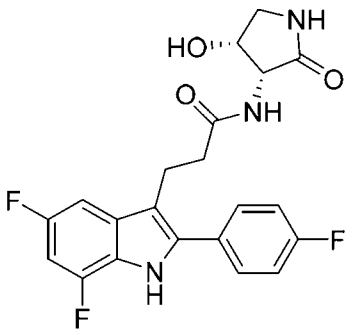
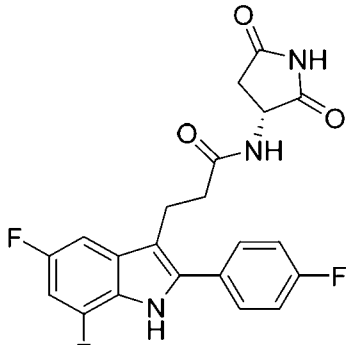
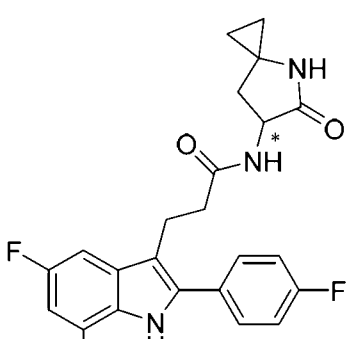
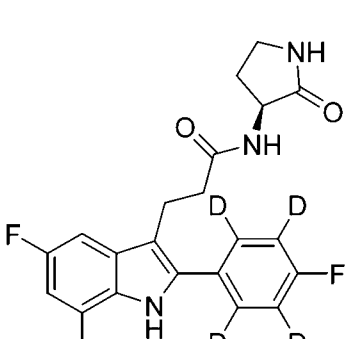
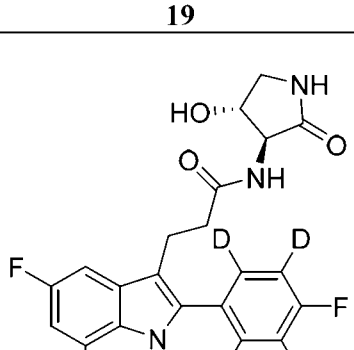
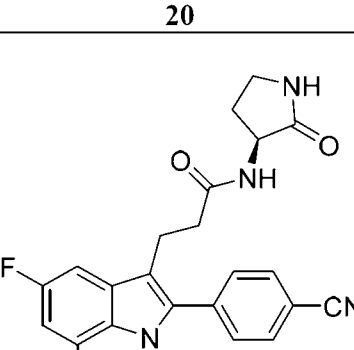
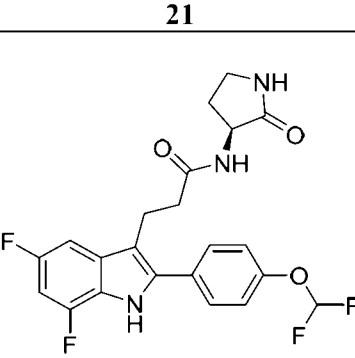
羥基。

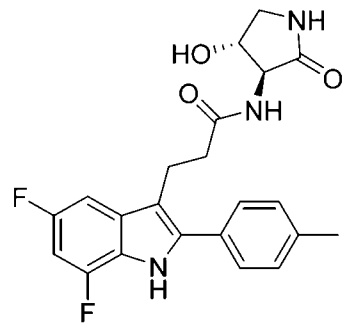
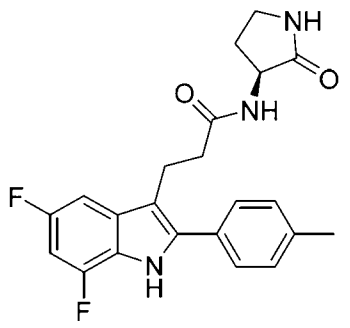
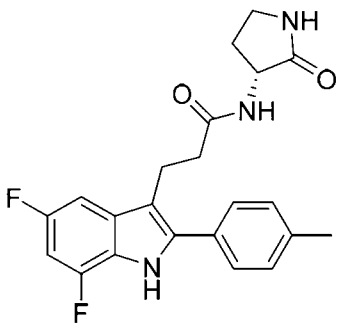
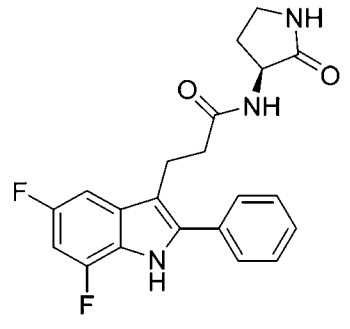
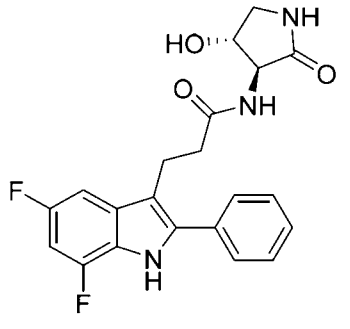
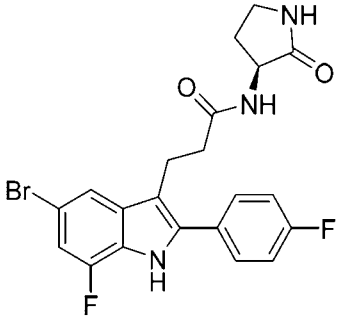
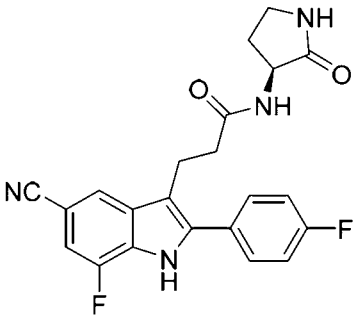
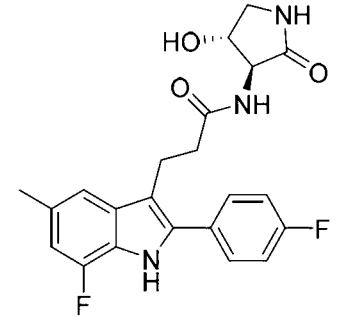
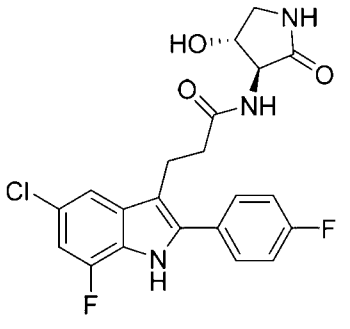
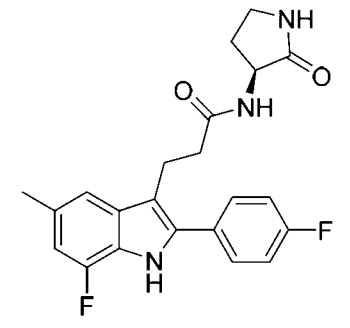
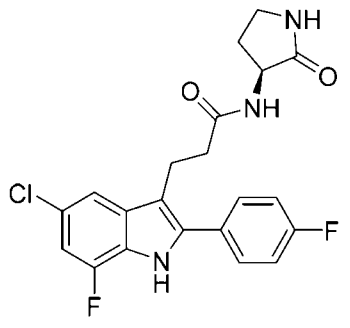
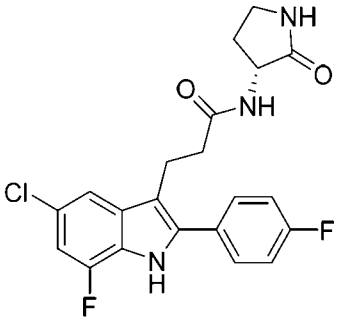
【第27項】

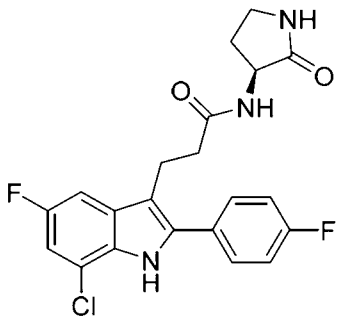
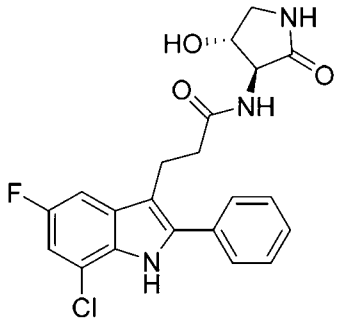
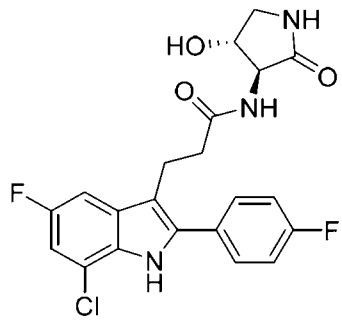
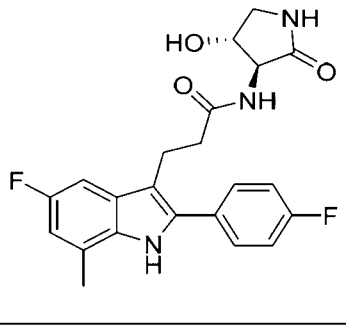
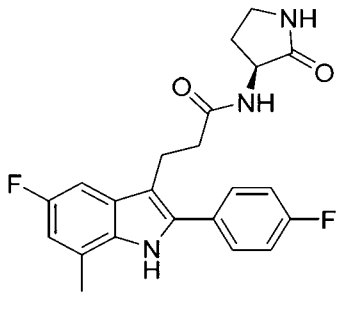
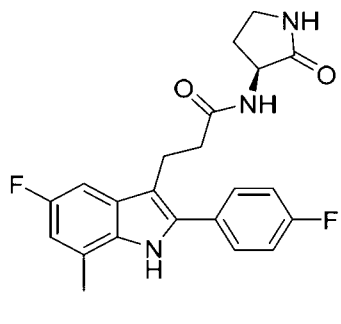
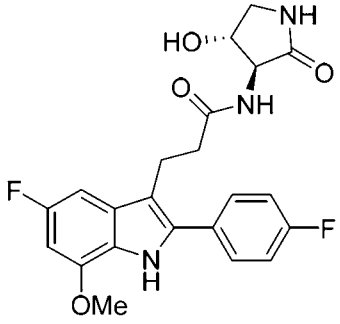
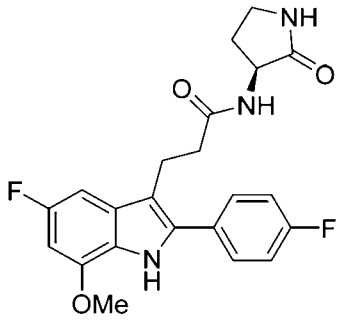
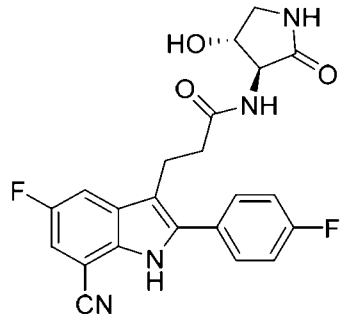
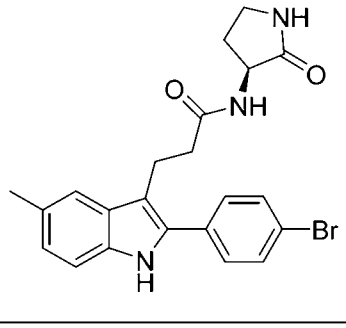
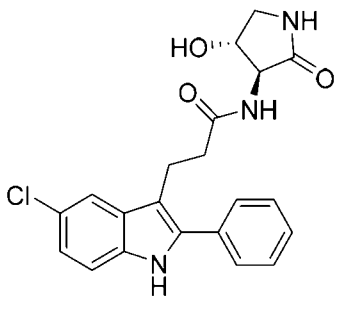
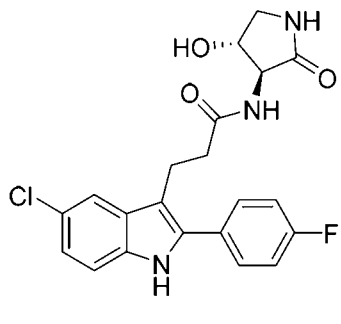
一種化合物或其氘化衍生物、其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之溶劑合物，其中該化合物係選自：

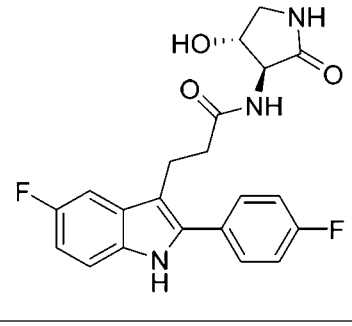
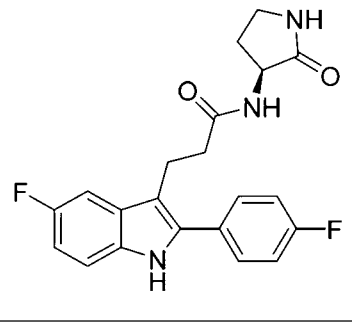
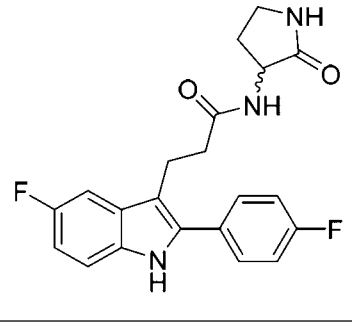
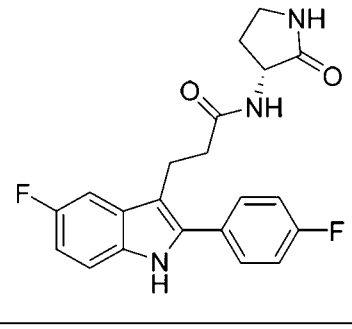
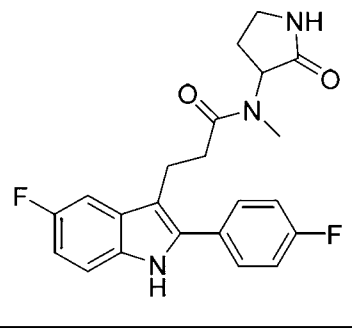
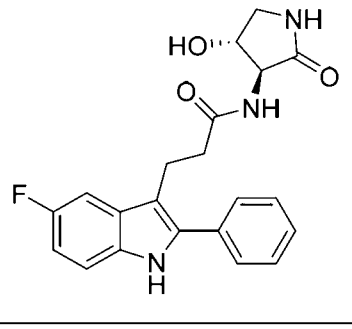
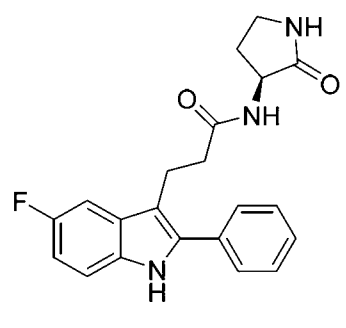
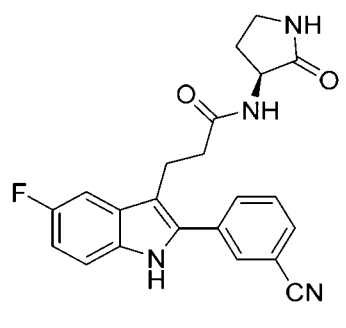
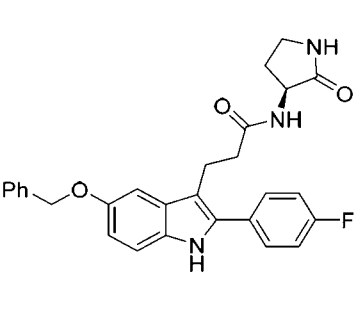
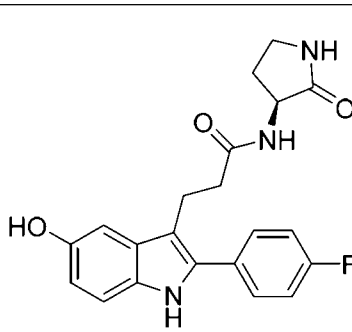
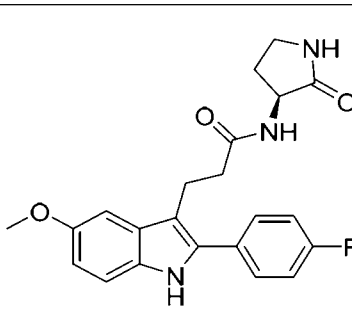
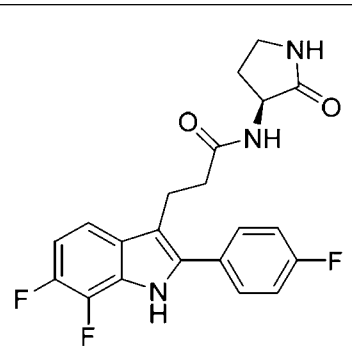
1	2	3
		

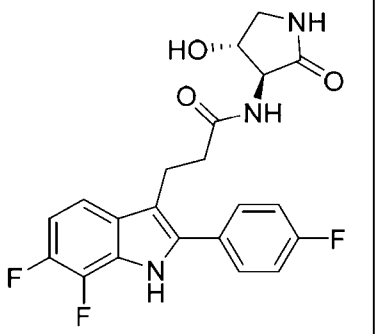
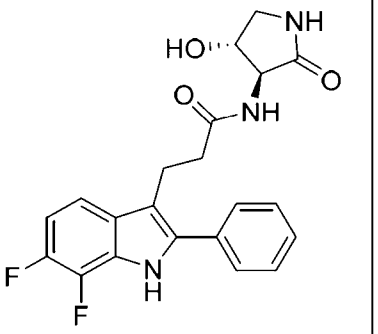
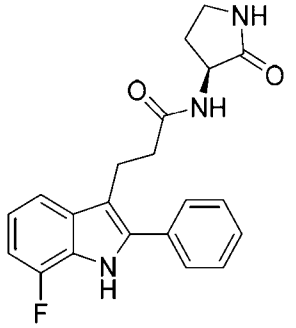
4	5	6
		
7	**8**	**9**
		
10	**11**	**12**
		

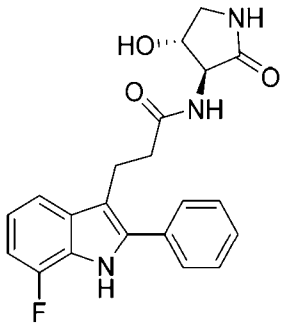
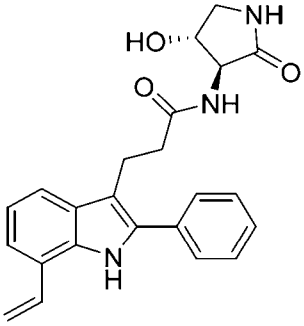
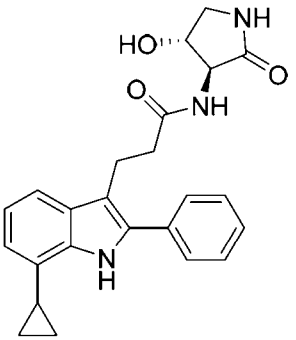
13	14	15
		
16	**17**	**18**
		
19	**20**	**21**
		

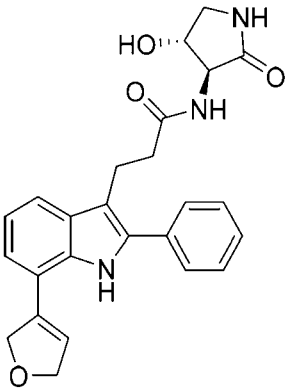
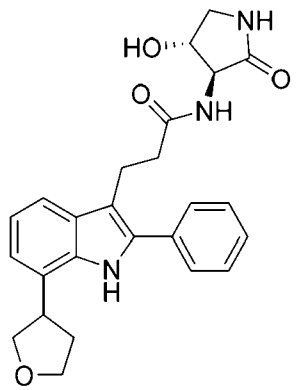
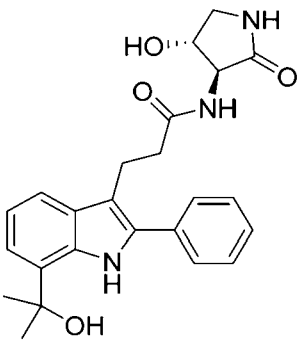
22	23	24
		
25	**26**	**27**
		
28	**29**	**30**
		
31	**32**	**33**
		

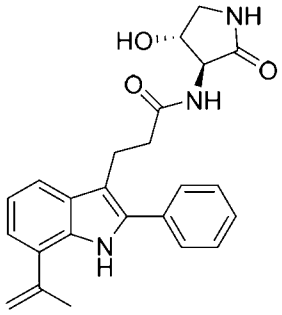
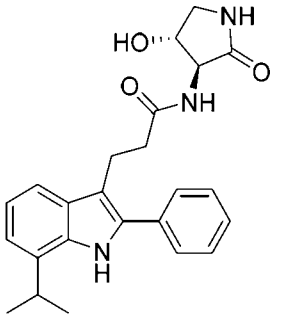
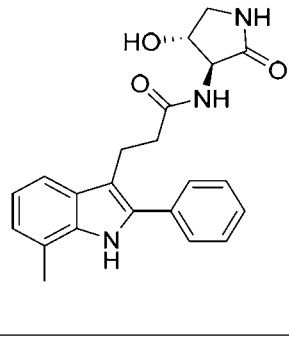
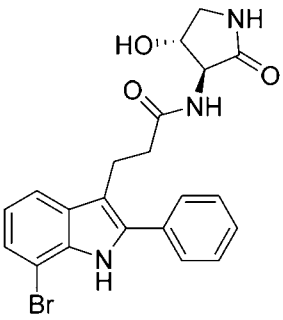
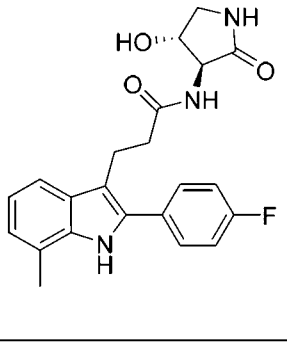
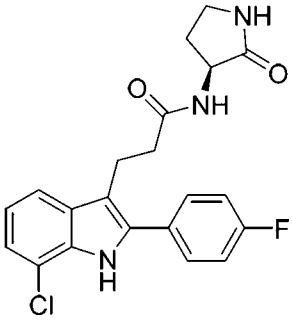
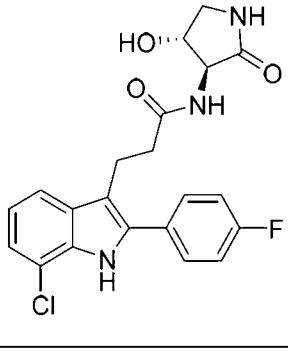
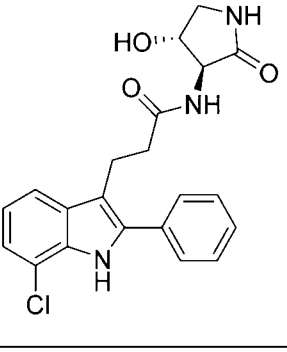
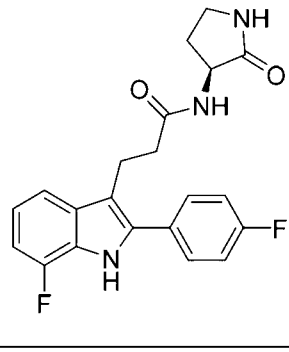
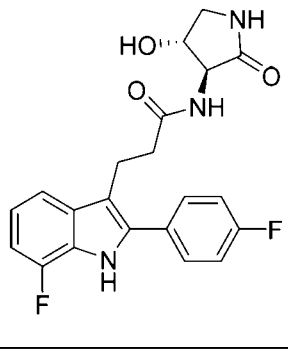
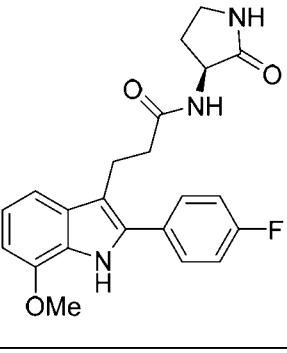
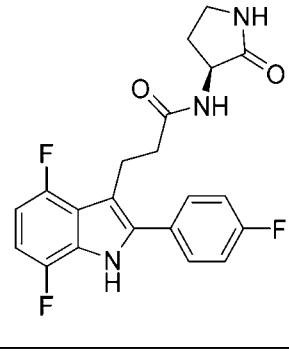
34	35	36
		
37	**38**	**39**
		
40	**41**	**42**
		
43	**44**	**45**
		

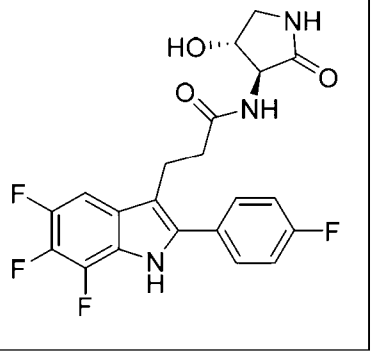
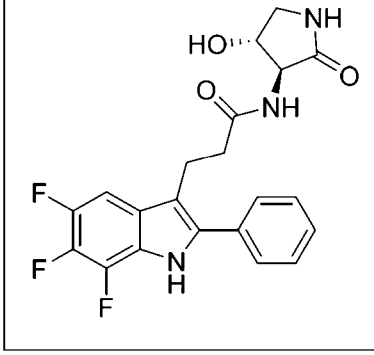
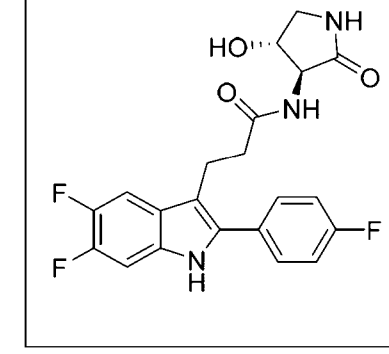
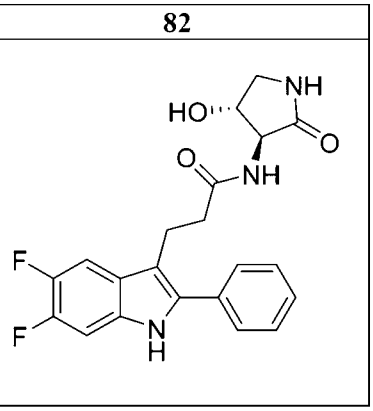
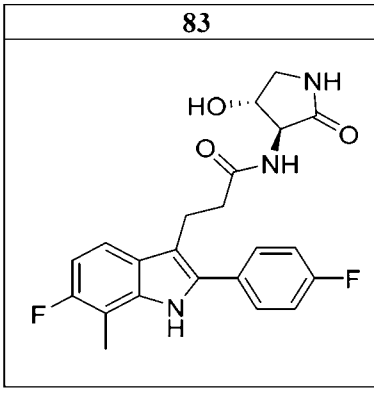
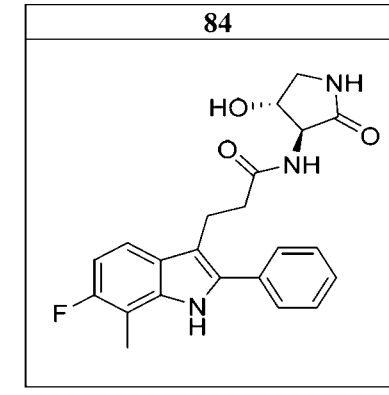
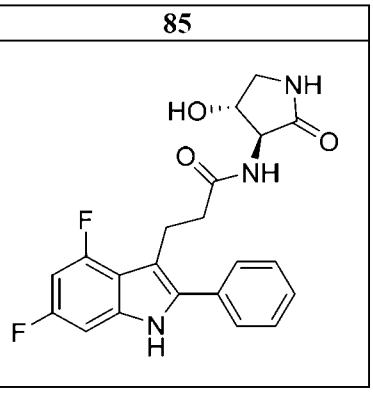
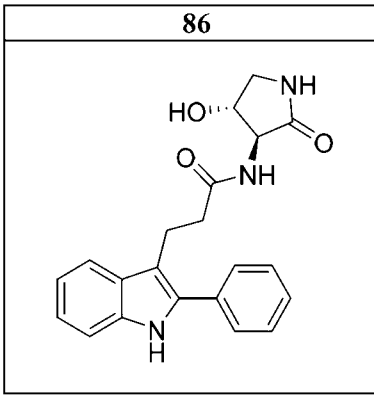
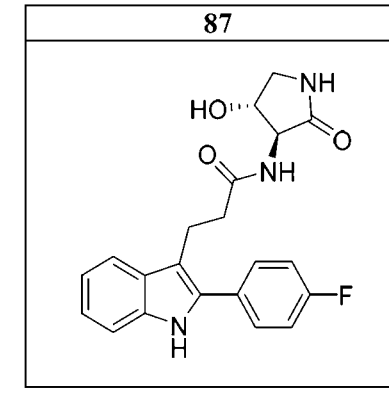
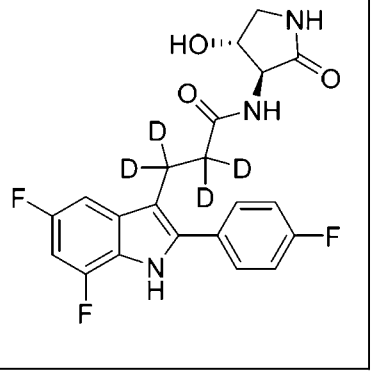
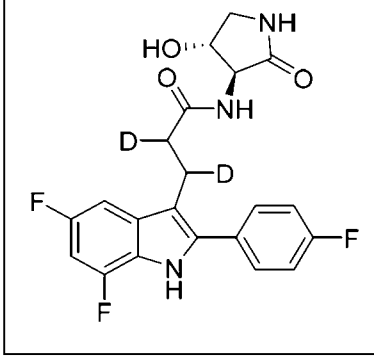
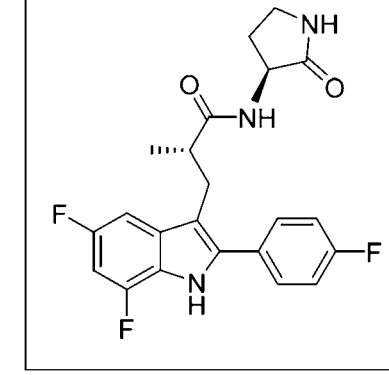
46	47	48
		
49	**50**	**51**
		
52	**53**	**54**
		
55	**56**	**57**
		

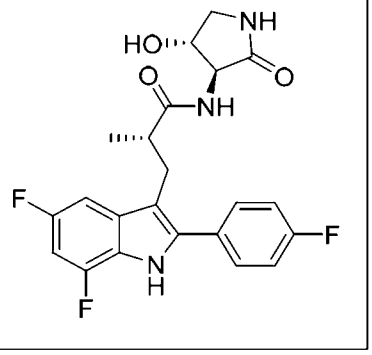
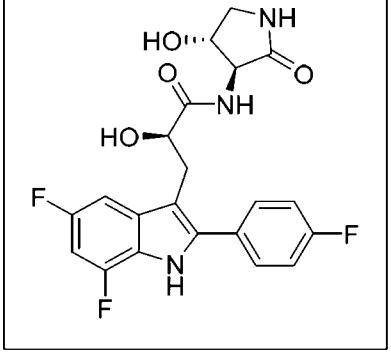
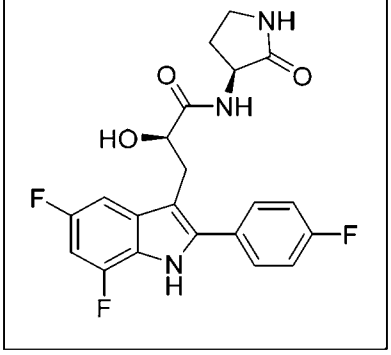
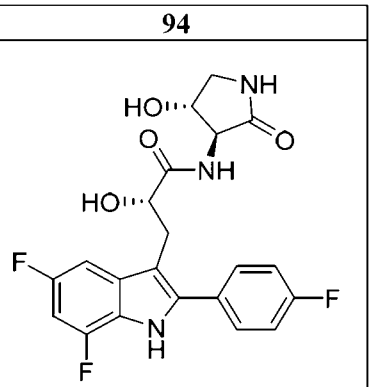
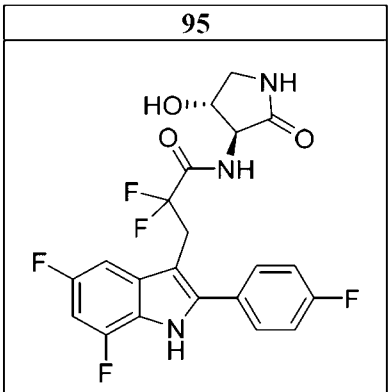
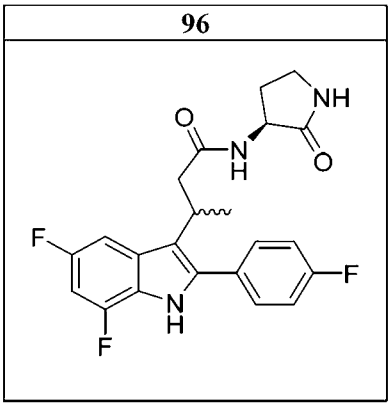
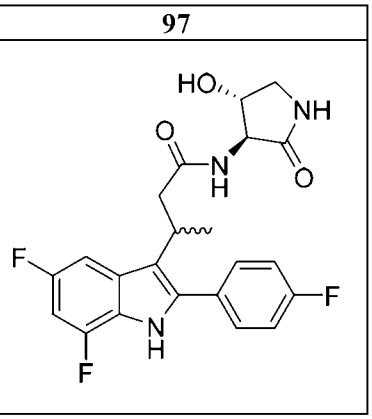
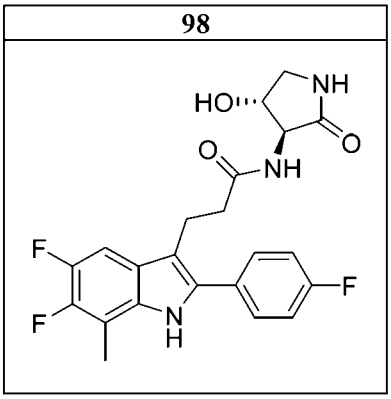
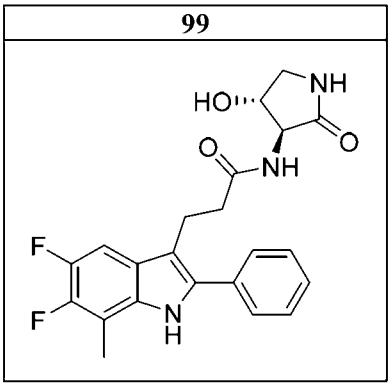
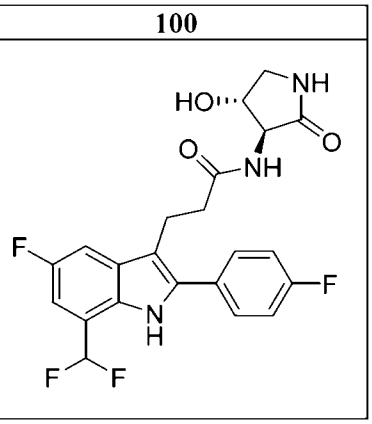
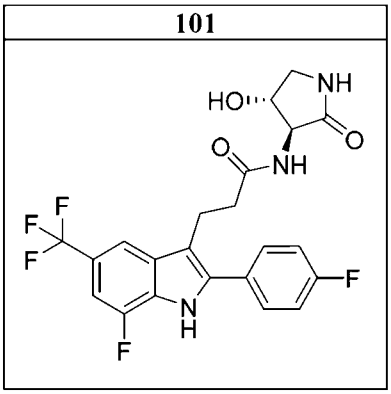
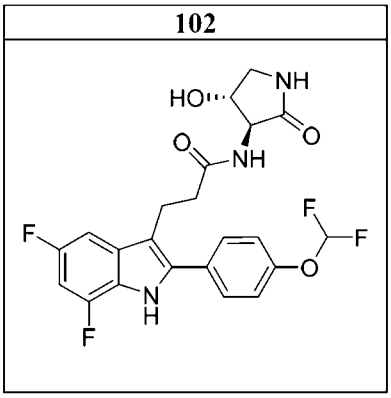
58	59	60
		

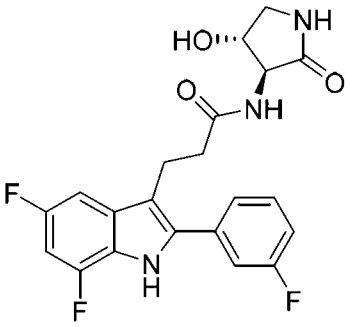
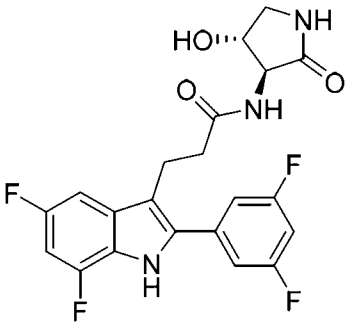
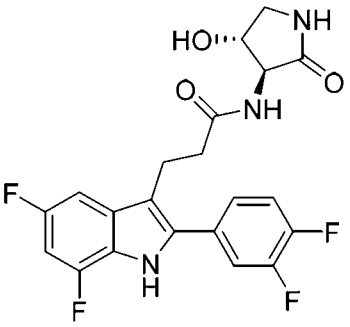
61	62	63
		

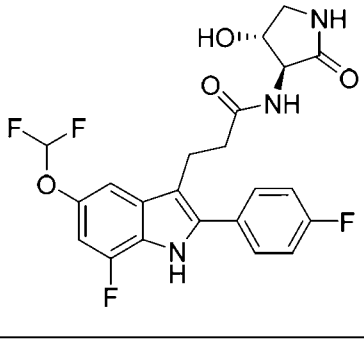
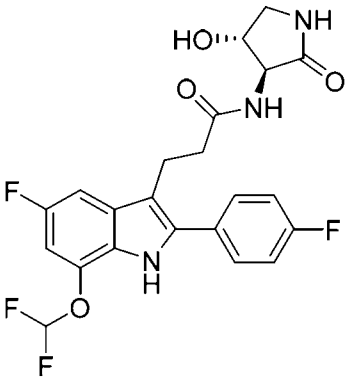
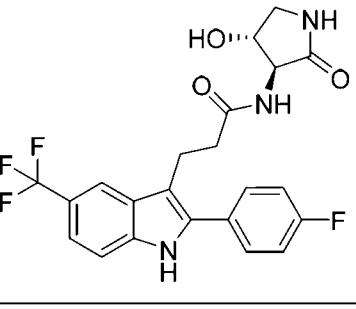
64	65	66
		

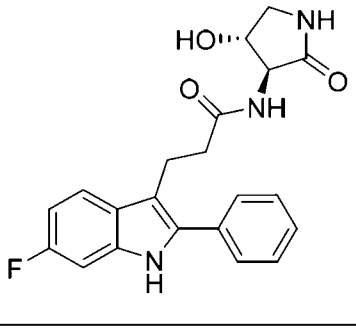
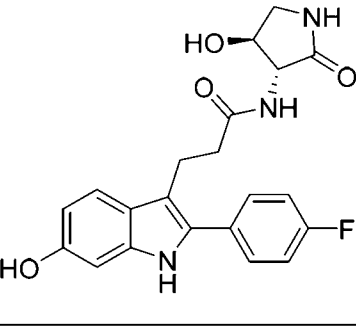
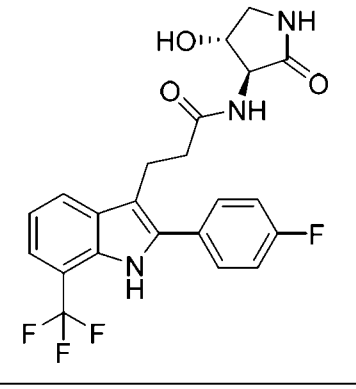
67	68	69
		
70	**71**	**72**
		
73	**74**	**75**
		
76	**77**	**78**
		

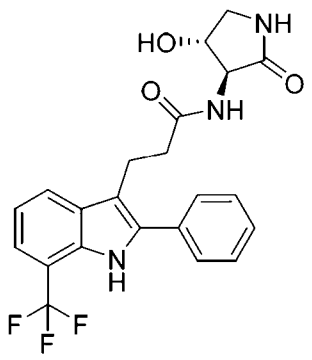
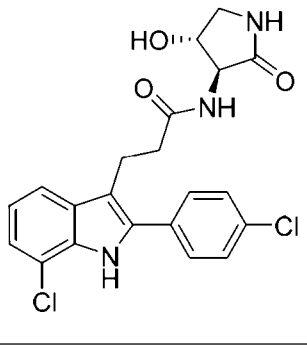
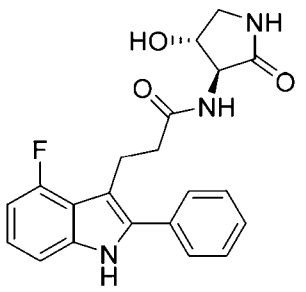
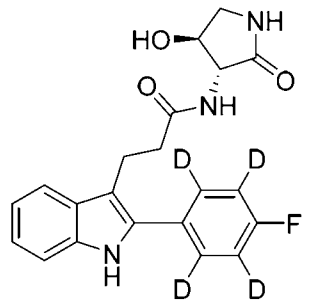
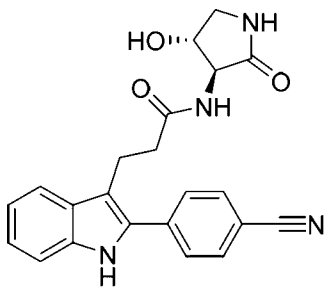
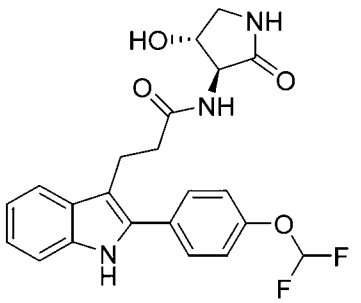
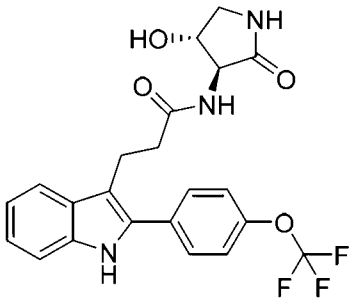
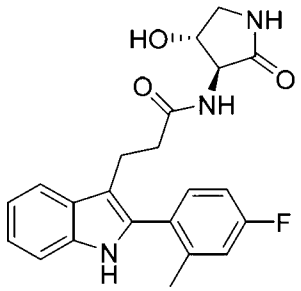
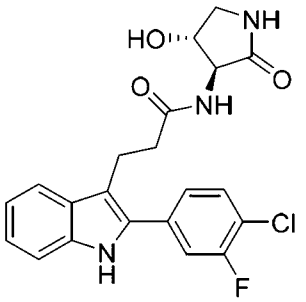
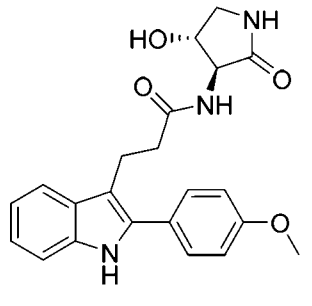
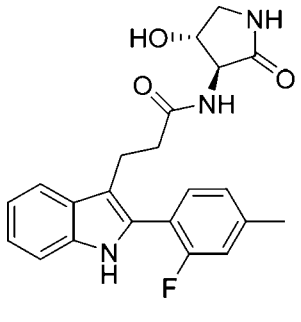
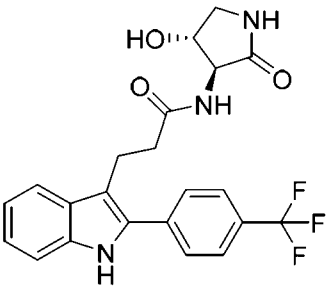
79	80	81
		
82	**83**	**84**
		
85	**86**	**87**
		
88	**89**	**90**
		

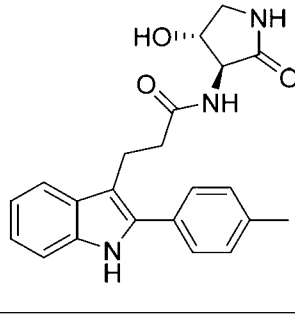
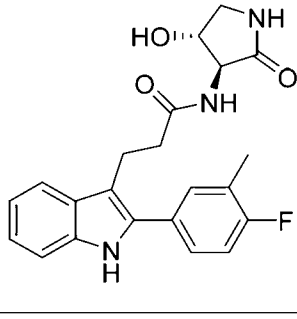
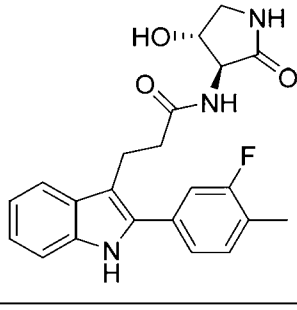
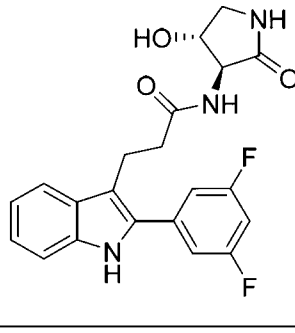
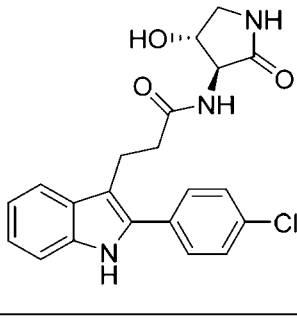
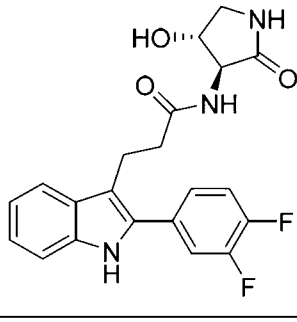
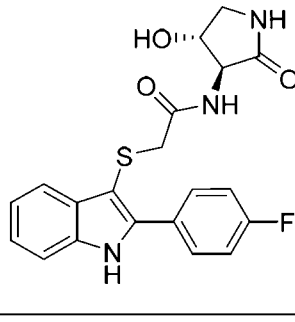
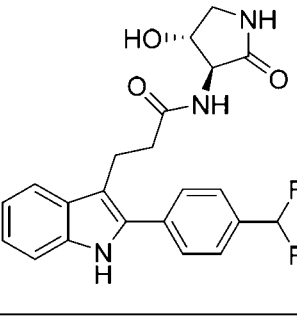
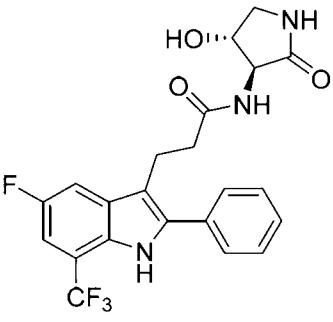
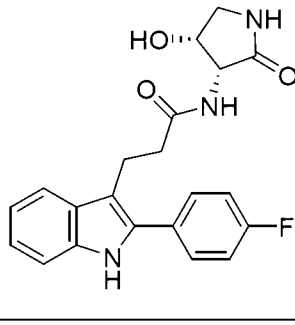
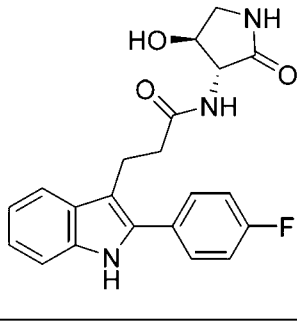
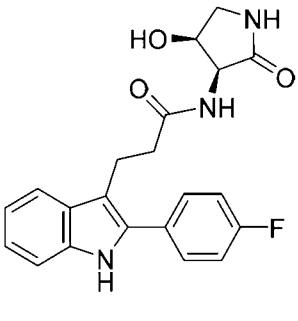
91	92	93
		
94	**95**	**96**
		
97	**98**	**99**
		
100	**101**	**102**
		

103	104	105
		

106	107	108
		

109	110	111
		

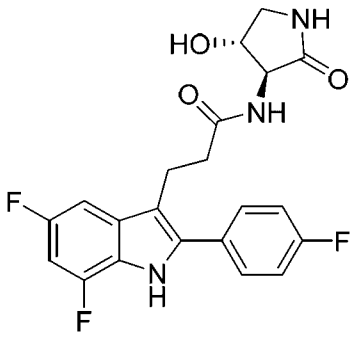
112	113	114
		
115	**116**	**117**
		
118	**119**	**120**
		
121	**122**	**123**
		

124	125	126
		
127	**128**	**129**
		
130	**131**	**132**
		
133	**134**	**135**
		

。

【第28項】

一種化合物2之實質上結晶形式，



(2)

其係選自：

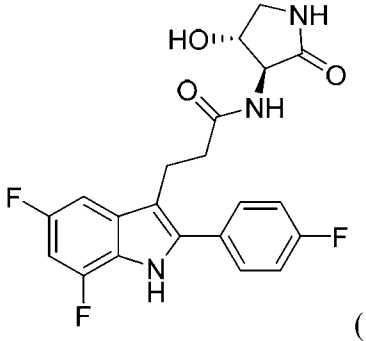
(a)　化合物2之形式A，其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：9.5 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、19.8 ± 0.2、26.3 ± 0.2、26.7 ± 0.2及28.6 ± 0.2；

(b)　化合物2之形式A，其^{13}C NMR光譜在選自以下之至少三個ppm值處具有信號：178.7 ± 0.2 ppm、154.4 ± 0.2 ppm、127.8 ± 0.2 ppm、125.2 ± 0.2 ppm、102.0 ± 0.2 ppm、59.3 ± 0.2 ppm、38.9 ± 0.2 ppm及24.4 ± 0.2 ppm；及

(c)　化合物2之形式A，其^{19}F NMR光譜在選自以下之至少一個ppm值處具有信號：-116.0 ± 0.2 ppm、-119.7 ± 0.2 ppm及-138.1 ± 0.2 ppm。

【第29項】

一種化合物2之實質上結晶形式，



(2)

其係選自

(a)　化合物2之水合物形式A，其X射線粉末繞射圖在選自以下之至

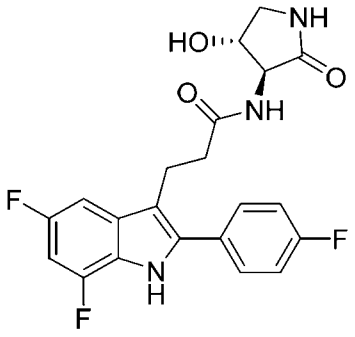
少兩個2θ值處具有信號：12.2 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2及25.5 ± 0.2；

(b) 化合物2之水合物形式A，其^{13}C NMR光譜在選自以下之至少三個ppm值處具有信號：177.5 ± 0.2 ppm、157.7 ± 0.2 ppm、128.9 ± 0.2 ppm、95.4 ± 0.2 ppm、36.9 ± 0.2 ppm、23.0 ± 0.2 ppm及22.3 ± 0.2 ppm；及

(c) 化合物2之水合物形式A，其^{19}F NMR光譜在選自以下之至少一個ppm值處具有信號：-113.8 ± 0.2 ppm、-125.8 ± 0.2 ppm及-132.8 ± 0.2 ppm。

【第30項】

一種化合物2之實質上結晶形式，



(2)

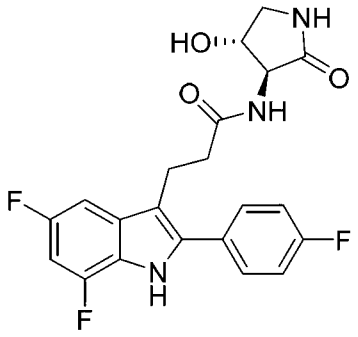
其係選自

(a) 化合物2之水合物形式B，其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：3.8 ± 0.2、9.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2及26.8 ± 0.2；及

(b) 化合物2之水合物形式B，其^{19}F NMR光譜在選自以下之至少一個ppm值處具有信號：-117.0 ± 0.2 ppm、-119.1 ± 0.2 ppm及-137.7 ± 0.2 ppm。

【第31項】

一種化合物2之實質上結晶形式，



(2)

其係選自

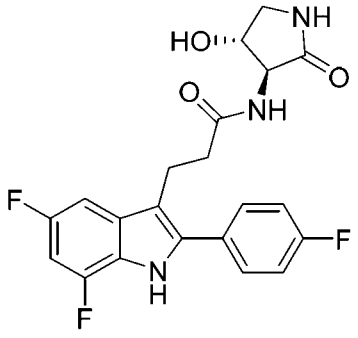
(a)　化合物2之水合物形式C，其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：3.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、10.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.7 ± 0.2、18.3 ± 0.2、21.8 ± 0.2及24.9 ± 0.2；

(b)　化合物2之水合物形式C，其^{13}C NMR光譜在選自以下之至少三個ppm值處具有信號：178.2 ± 0.2 ppm、127.2 ± 0.2 ppm、116.9 ± 0.2 ppm、71.6 ± 0.2 ppm、57.6 ± 0.2 ppm、49.6 ± 0.2 ppm、35.5 ± 0.2 ppm及20.0 ± 0.2 ppm；及

(c)　化合物2之水合物形式C，其^{19}F NMR光譜在選自以下之至少一個ppm值處具有信號：-109.9 ± 0.2 ppm、-111.5 ± 0.2 ppm、-113.0 ± 0.2、-120.9 ± 0.2、-121.8 ± 0.2及-123.4 ± 0.2 ppm。

【第32項】

一種化合物2之水合物形式D，



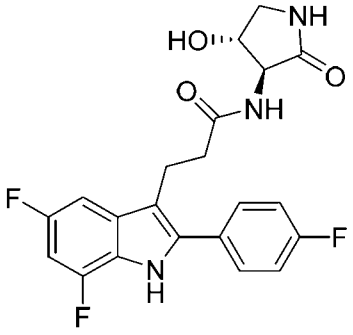
(2)

其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：4.1 ±

0.2、5.0 ± 0.2、7.7 ± 0.2、8.2 ± 0.2及15.2 ± 0.2。

【第33項】

一種化合物2之水合物形式E，

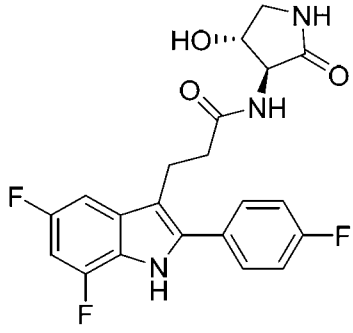


(2)

其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：6.5 ± 0.2、7.7 ± 0.2、11.4 ± 0.2、14.3 ± 0.2及18.9 ± 0.2。

【第34項】

一種化合物2之水合物形式F，

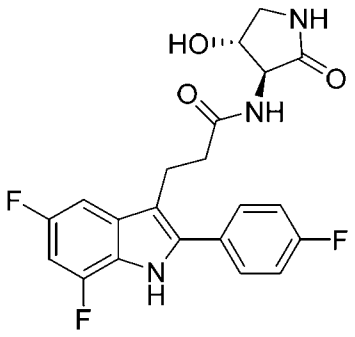


(2)

其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2及11.4 ± 0.2。

【第35項】

一種化合物2之MTBE溶劑合物形式，

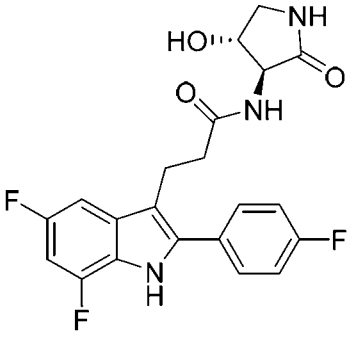


(2)

其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：6.0 ± 0.2、6.8 ± 0.2、8.4 ± 0.2、18.0 ± 0.2、19.4 ± 0.2及20.2 ± 0.2。

【第36項】

一種化合物2之DMF溶劑合物形式，

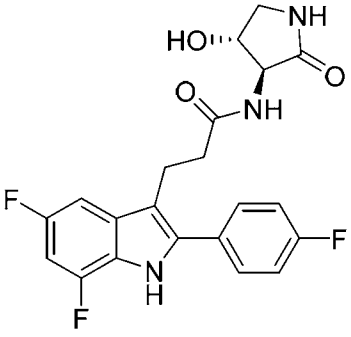


(2)

其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：5.6 ± 0.2、9.3 ± 0.2、15.3 ± 0.2、18.0 ± 0.2及20.1 ± 0.2。

【第37項】

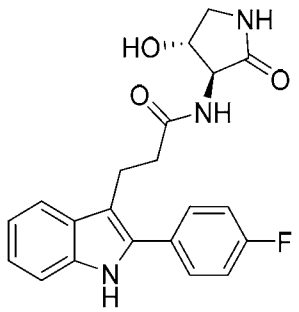
一種化合物2之非晶形式，



(2)。

【第38項】

一種化合物87之實質結晶形式，



(87)

其係選自

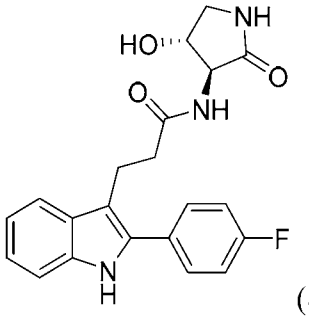
(a) 化合物87之形式A，其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：4.7 ± 0.2、9.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2及24.5 ± 0.2；

(b) 化合物87之形式A，其^{13}C NMR光譜在選自以下之至少三個ppm值處具有信號：128.3 ± 0.2 ppm、122.0 ± 0.2 ppm、58.4 ± 0.2 ppm及38.4 ± 0.2 ppm；及

(c) 化合物87之形式A，其^{19}F NMR光譜在-110.9 ± 0.2 ppm處具有信號。

【第39項】

一種化合物87之實質結晶形式，



(87)

其係選自

(a) 化合物87之水合物形式，其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：9.3 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.1 ± 0.2、15.0 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.3 ± 0.2及24.8

± 0.2；

(b) 化合物87之水合物形式，其^{13}C NMR光譜在選自以下之至少三個ppm值處具有信號：133.5 ± 0.2 ppm、119.8 ± 0.2 ppm、74.2 ± 0.2 ppm、56.4 ± 0.2 ppm及18.7 ± 0.2 ppm；

(c) 化合物87之水合物形式，其^{19}F NMR光譜在-113.6 ± 0.2 ppm處具有信號；及

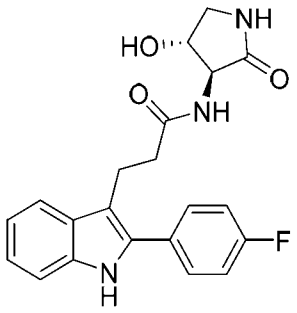
(d) 化合物87之水合物形式，其單晶體單位晶胞如下：

晶體系統	斜方晶
空間群	$P2_12_12_1$
a (Å)	4.9 ± 0.1
b (Å)	9.5 ± 0.1
c (Å)	44.6 ± 0.1
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	2064.3 ± 0.2
Z/Z'	4/1

。

【第40項】

一種化合物87之溶劑合物形式，



(87)

其係選自

(a) 化合物87之IPAc溶劑合物形式，其X射線粉末繞射圖在選自以下之至少兩個2θ值處具有信號：5.0 ± 0.2、9.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.0 ± 0.2、16.0 ± 0.2、18.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2及23.1 ± 0.2；

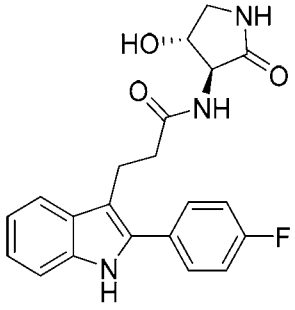
(b) 化合物87之IPAc溶劑合物形式，其^{13}C NMR光譜在選自以下之

至少三個ppm值處具有信號：178.3 ± 0.2 ppm、178.0 ± 0.2 ppm、177.5 ± 0.2 ppm、173.2 ± 0.2 ppm、171.5 ± 0.2 ppm、138.1 ± 0.2 ppm、137.9 ± 0.2 ppm、135.9 ± 0.2 ppm、132.2 ± 0.2 ppm、131.4 ± 0.2 ppm、119.1 ± 0.2 ppm、118.7 ± 0.2 ppm、109.8 ± 0.2 ppm、108.9 ± 0.2 ppm、107.4 ± 0.2 ppm、77.1 ± 0.2 ppm、76.8 ± 0.2 ppm、76.0 ± 0.2 ppm、68.5 ± 0.2 ppm、33.9 ± 0.2 ppm及20.8 ± 0.2 ppm；及

(c)　化合物87之IPAc溶劑合物形式，其^{19}F NMR光譜在選自以下之至少三個ppm值處具有信號：-107.1 ± 0.2 ppm、-107.4 ± 0.2 ppm、-108.0 ± 0.2 ppm、-114.5± 0.2 ppm、-115.0 ± 0.2 ppm、-116.2 ± 0.2 ppm。

【第41項】

一種化合物87之非晶形式，



(87)。

【第42項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至41中任一項之至少一種化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑。

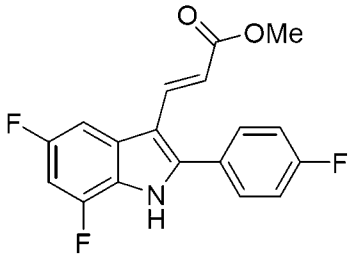
【第43項】

一種如請求項1至41中任一項之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項42之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於

治療局部區段性腎小球硬化及/或非糖尿病性腎病之藥劑。

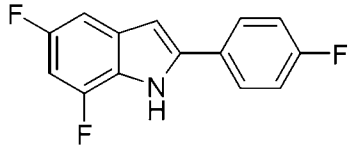
【第44項】

一種製備式**C51**化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



C51

其包含使式**C50**化合物

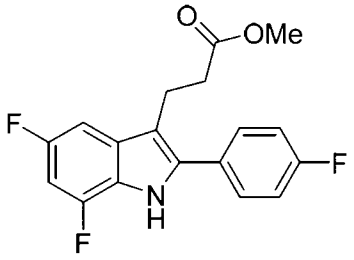


C50

與3,3-二甲氧基丙酸甲酯及至少一種酸反應。

【第45項】

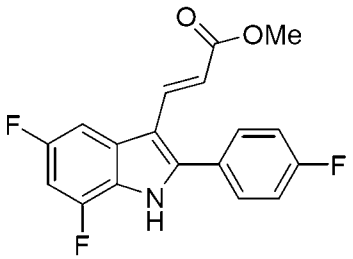
一種製備式**C52**化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



C52

其包含：

使式**51**化合物

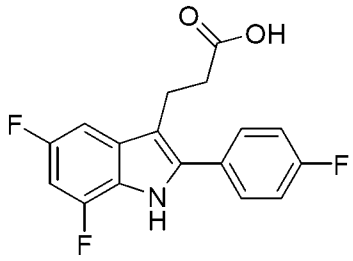


C51

與至少一種催化還原劑反應。

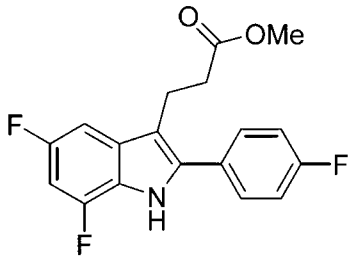
【第46項】

一種製備式**S12**化合物或其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



S12

其包含使式**C52**化合物

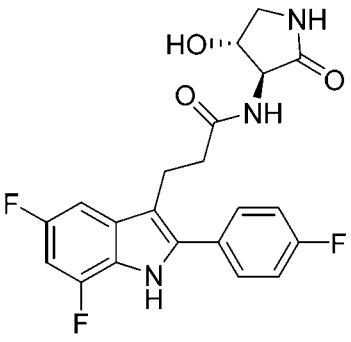


C52

與至少一種鹼或至少一種酸反應。

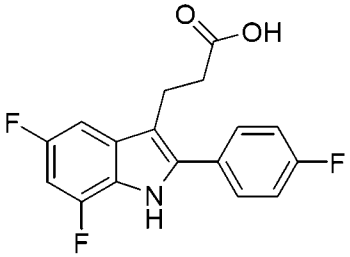
【第47項】

一種製備化合物**2**或其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



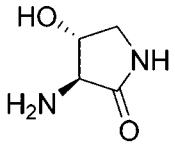
(2)，

其包含將溶液加熱，該溶液包含式**S12**化合物



S12

與至少一種式S2化合物

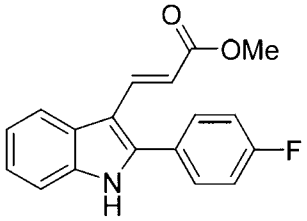


S2

及至少一種肽鍵形成試劑。

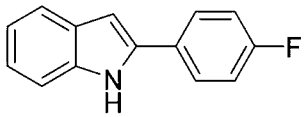
【第48項】

一種製備式**C99**化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



C99

其包含使式**C98**化合物

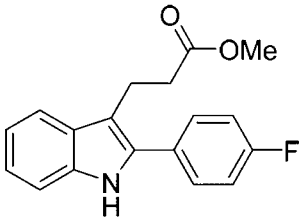


C98

與3,3-二甲氧基丙酸甲酯及至少一種酸反應。

【第49項】

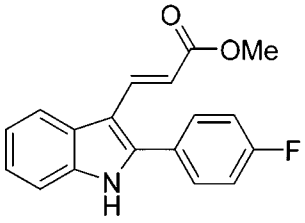
一種製備式**C100**化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



C100

其包含：

使式**C99**化合物

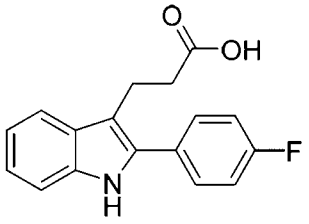


C99

與至少一種催化還原劑反應。

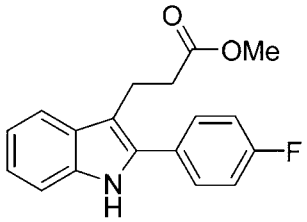
【第50項】

一種製備式**C101**化合物或其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



C101

其包含使式**C100**化合物

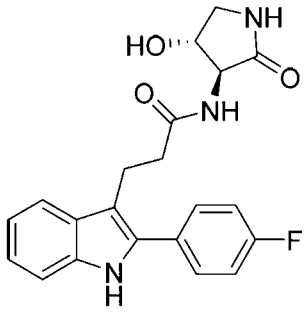


C100

與至少一種鹼或至少一種酸反應。

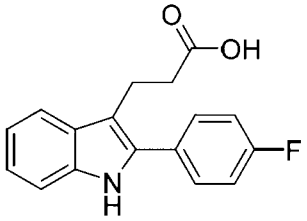
【第51項】

一種製備化合物**87**或其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



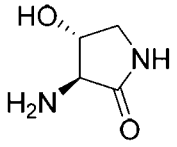
87

其包含加熱溶液，該溶液包含式**C101**化合物



C101

與至少一種式S2化合物

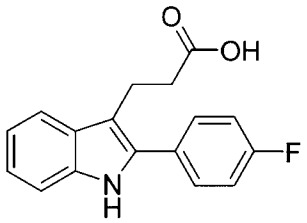


S2

及至少一種肽鍵形成試劑。

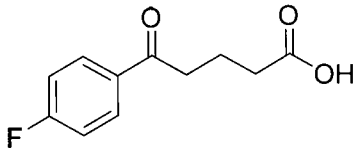
【第52項】

一種製備式**C101**化合物或其鹽或前述中之任一者之氘化衍生物的方法，



C101

其包含使式**C104**化合物

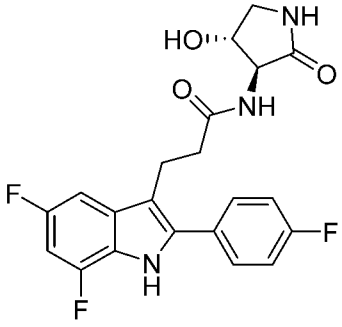


C104

與苯肼及至少一種酸反應。

【第53項】

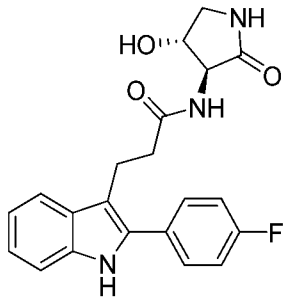
一種化合物或其氘化衍生物、其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之溶劑合物，其中該化合物係選自化合物2



(2)。

【第54項】

一種化合物或其氘化衍生物、其醫藥學上可接受之鹽或前述中之任一者之溶劑合物，其中該化合物係選自化合物87



。

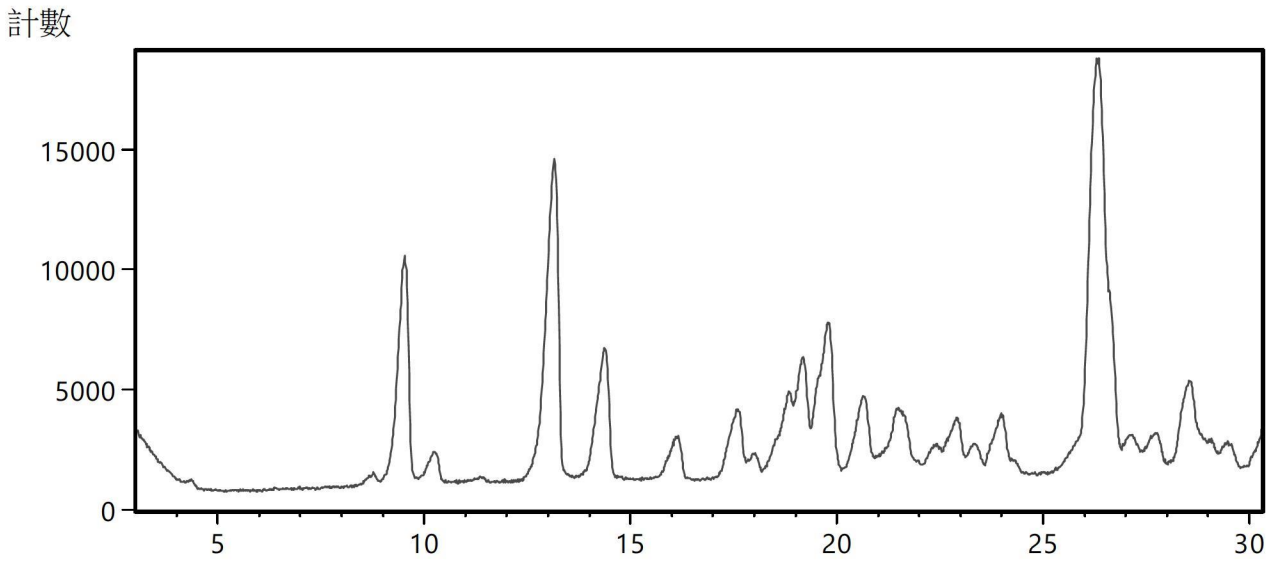
【第55項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項53或54所述之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑。

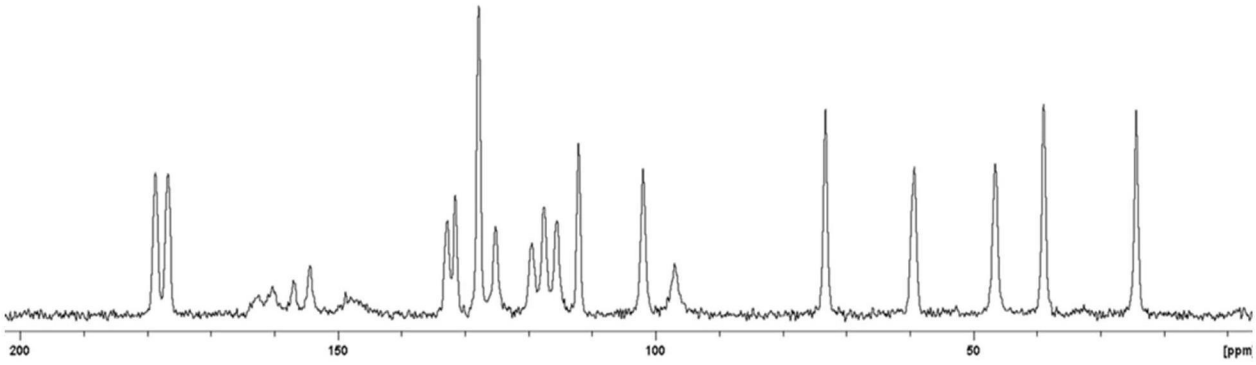
【第56項】

一種如請求項53或54所述之化合物、氘化衍生物、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項55之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療局部區段性腎小球硬化及/或非糖尿病性腎病之藥劑。

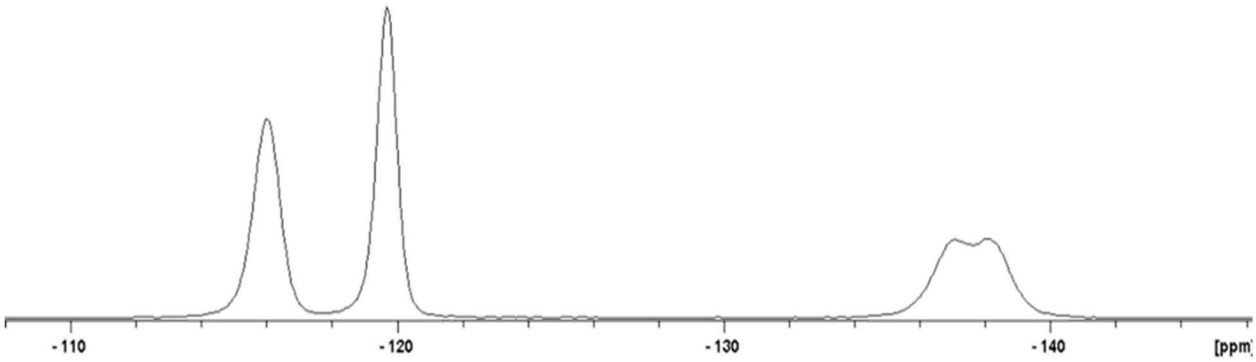
【發明圖式】



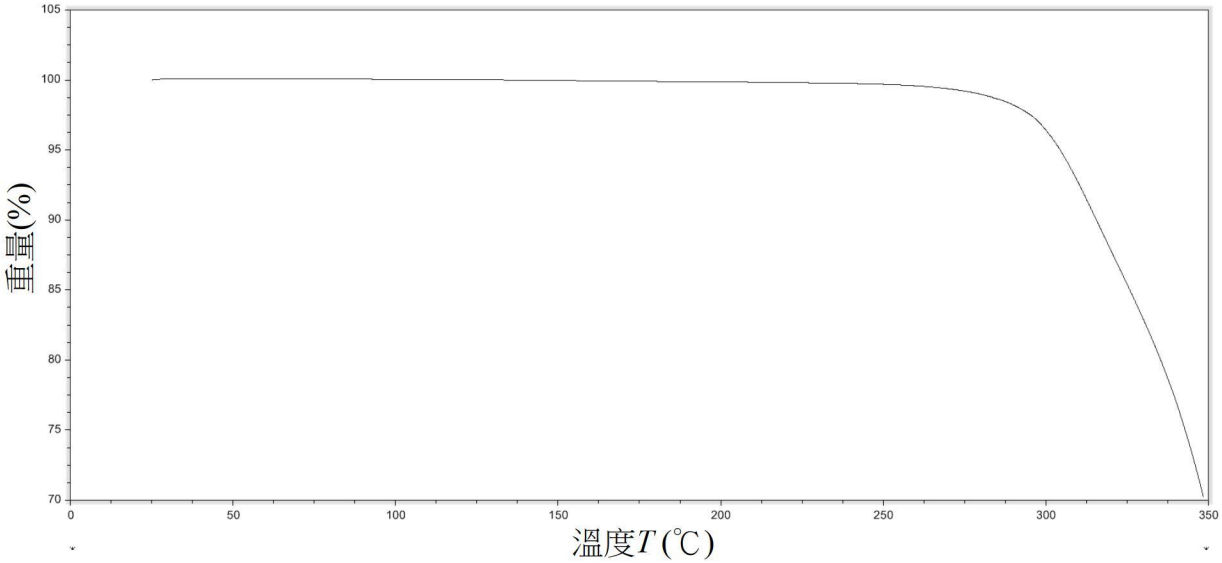
【圖1】



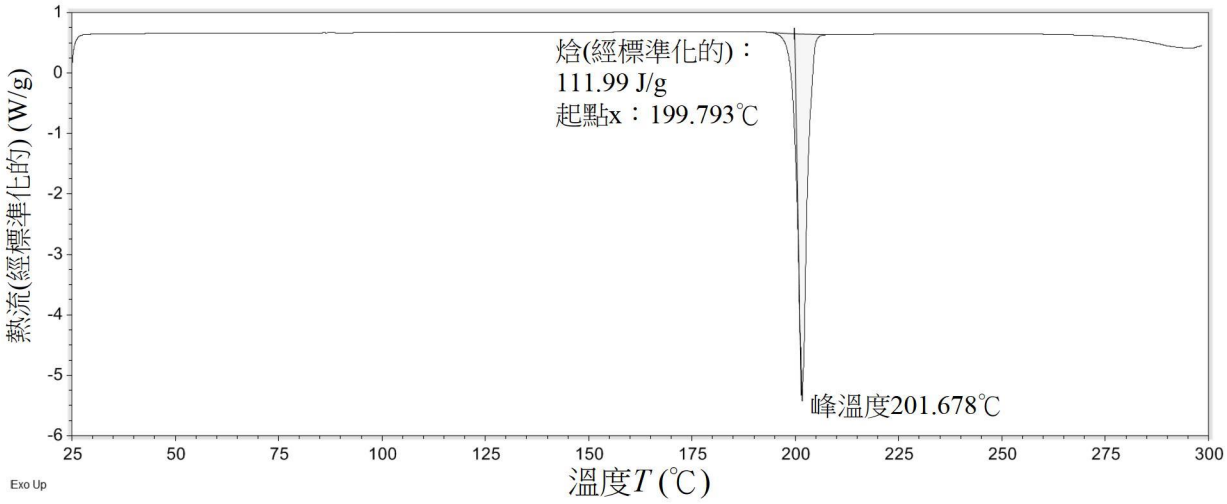
【圖2】



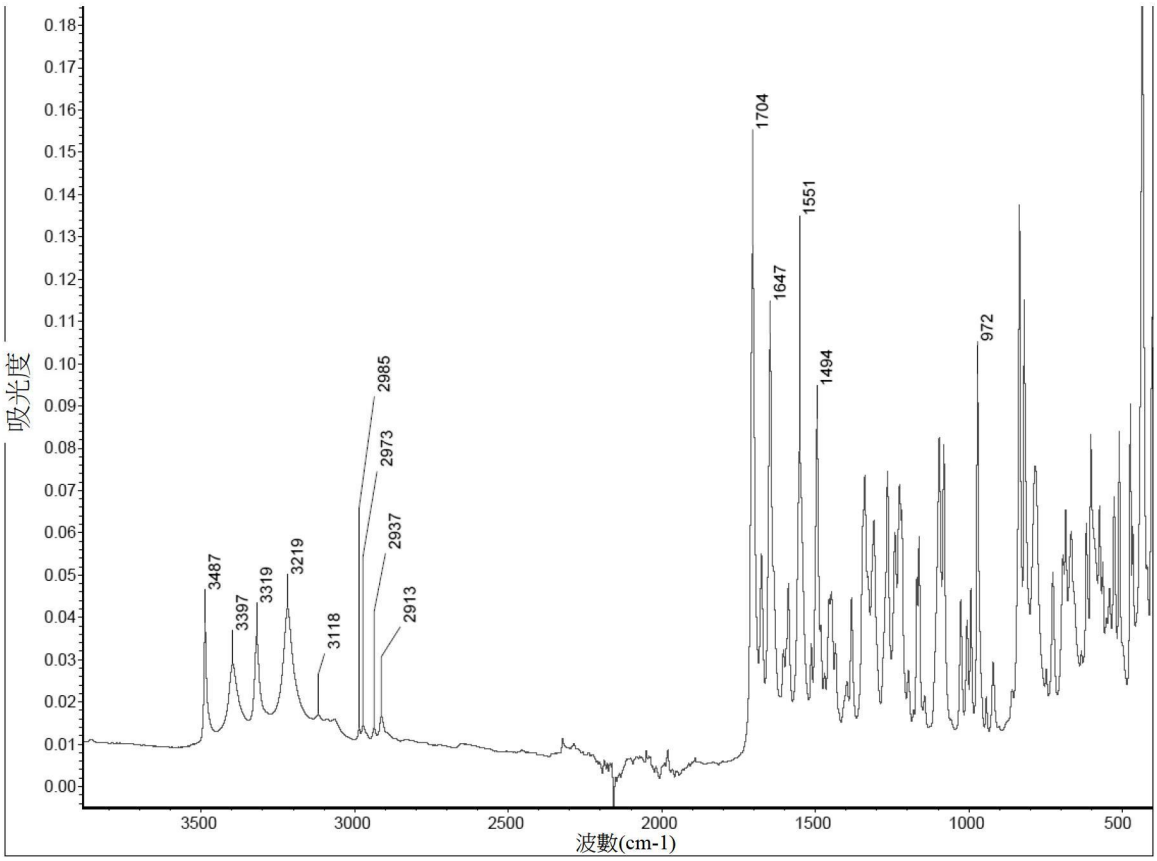
【圖3】



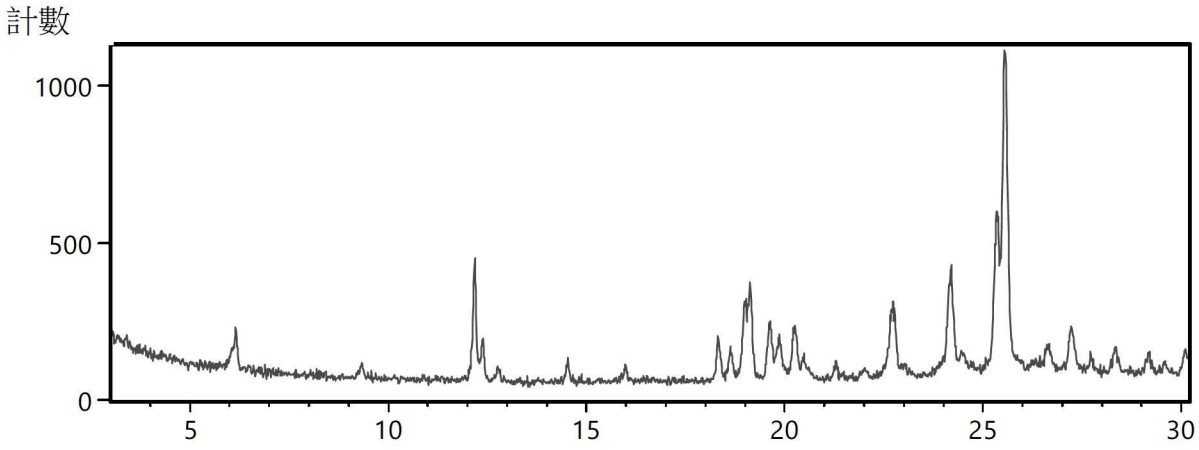
【圖4】


焓(經標準化的)：
111.99 J/g
起點x：199.793℃
峰溫度201.678℃
熱流(經標準化的) (W/g)
溫度T (℃)
Exo Up
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250
275
300

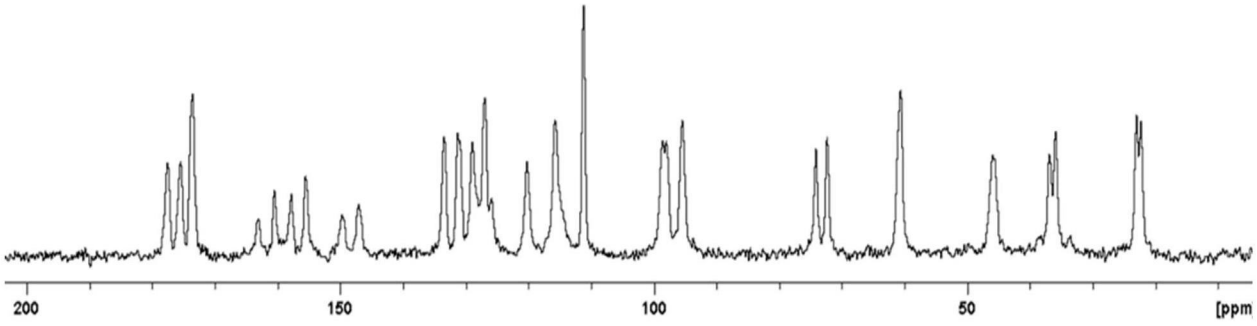
【圖5】


吸光度
0.18
0.17
0.16
0.15
0.14
0.13
0.12
0.11
0.10
0.09
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
3487
3397
3319
3219
3118
2985
2973
2937
2913
1704
1647
1551
1494
972
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
波數(cm-1)

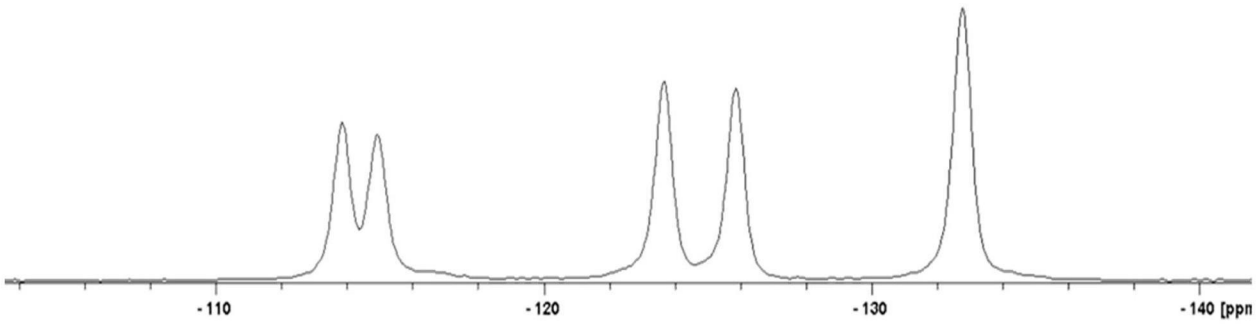
【圖6】



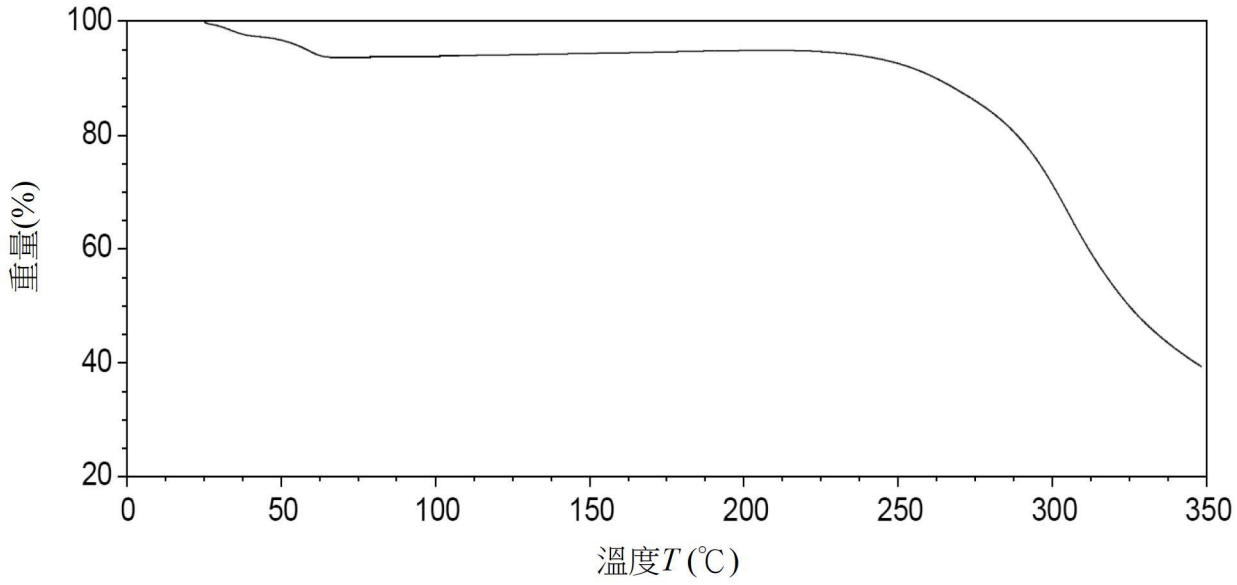
【圖7】



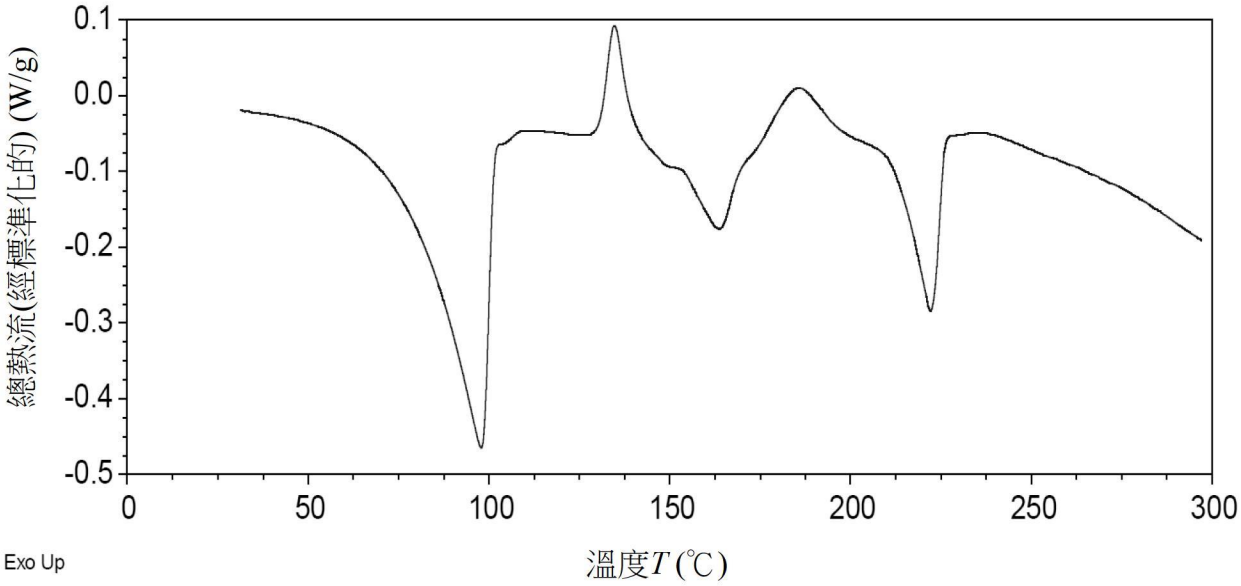
【圖8】



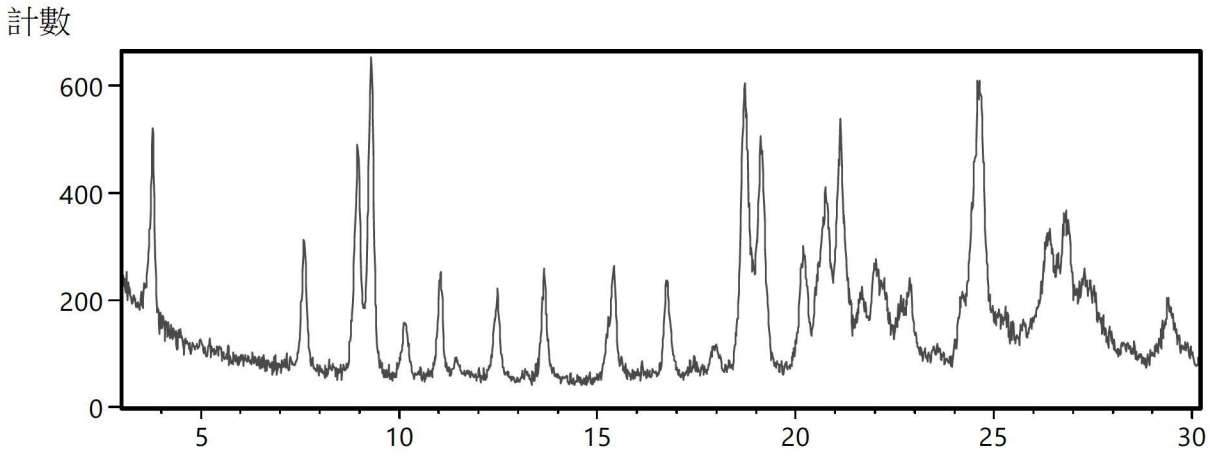
【圖9】



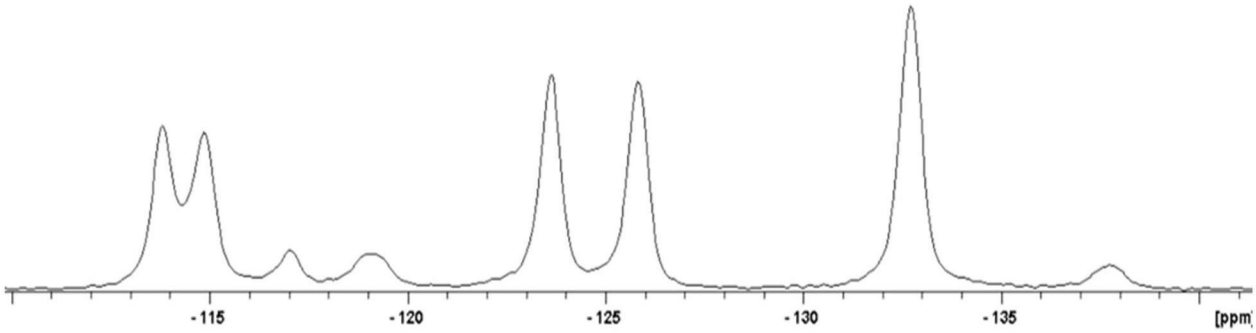
【圖10】


0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
總熱流(經標準化的) (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Exo Up
溫度T (℃)

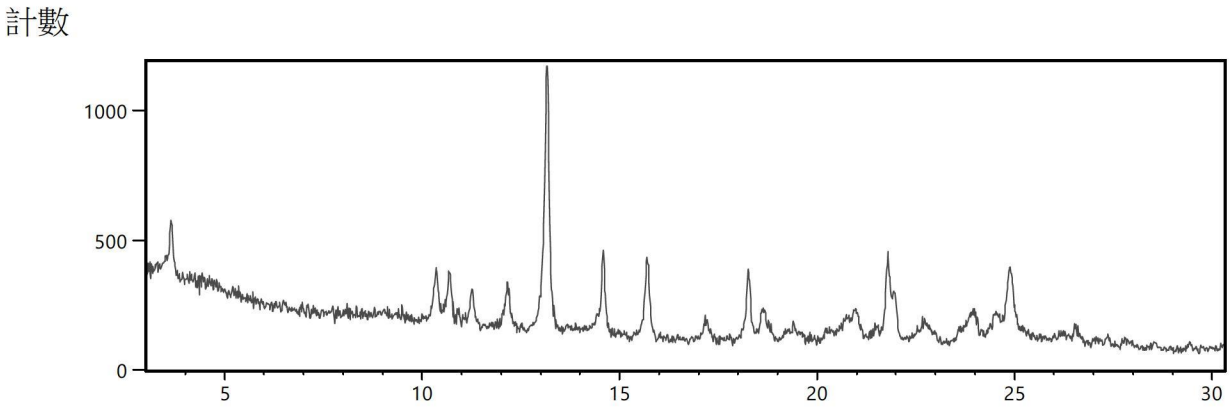
【圖11】



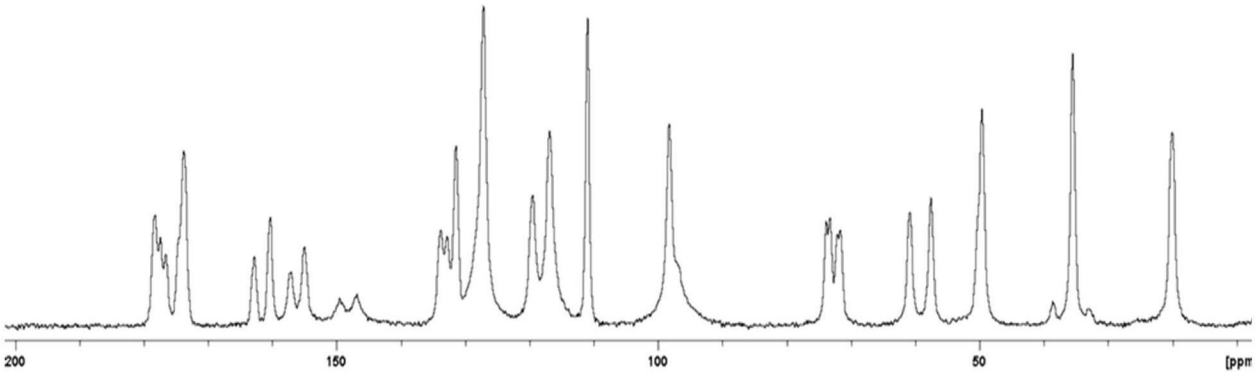
【圖12】



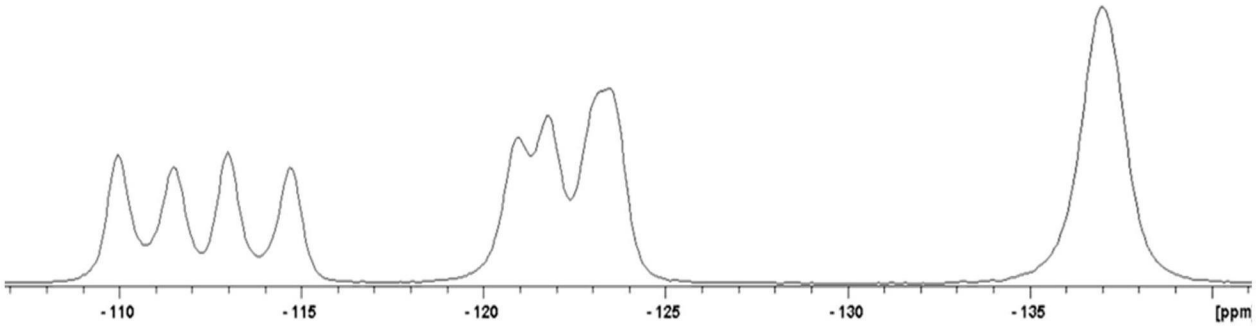
【圖13】



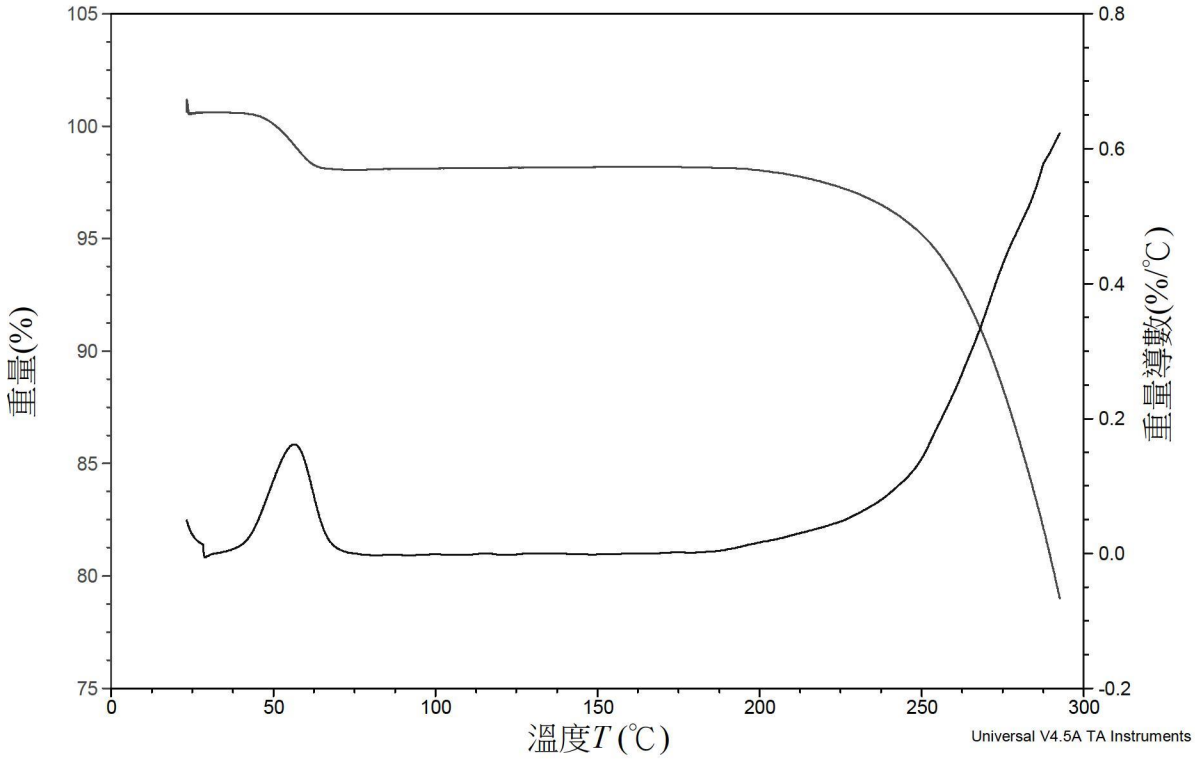
【圖14】



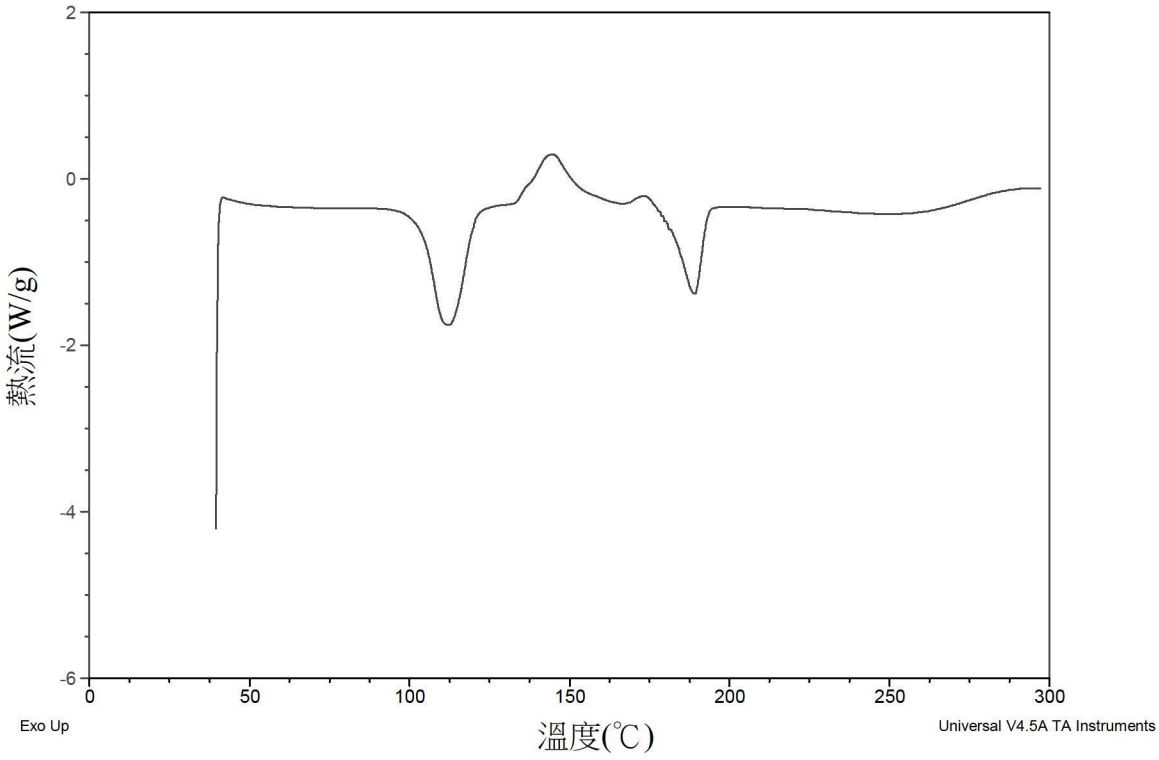
【圖15】



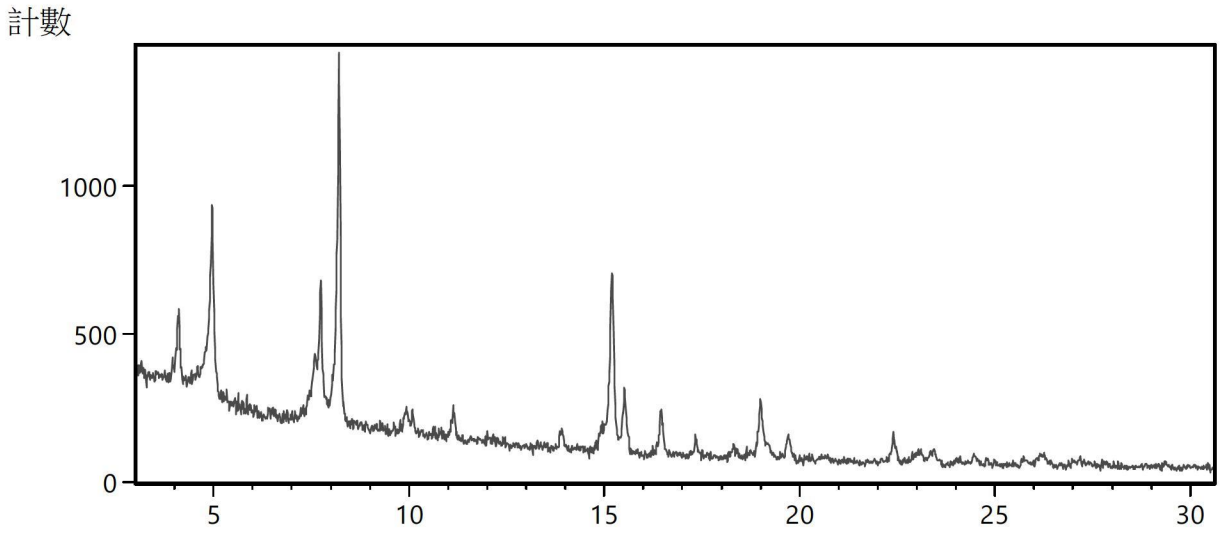
【圖16】


105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
重量(%)
重量導數(%/°C)
溫度T (°C)
Universal V4.5A TA Instruments

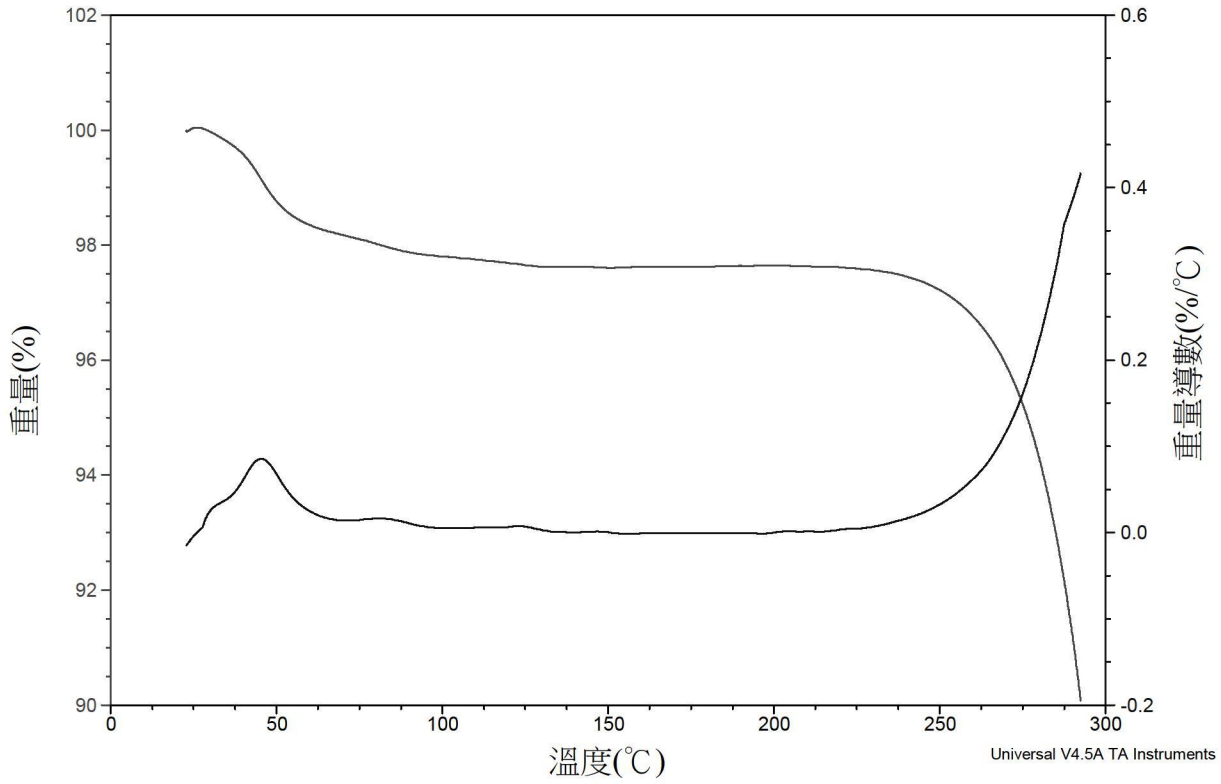
【圖17】


2
0
-2
-4
-6
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Exo Up
溫度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

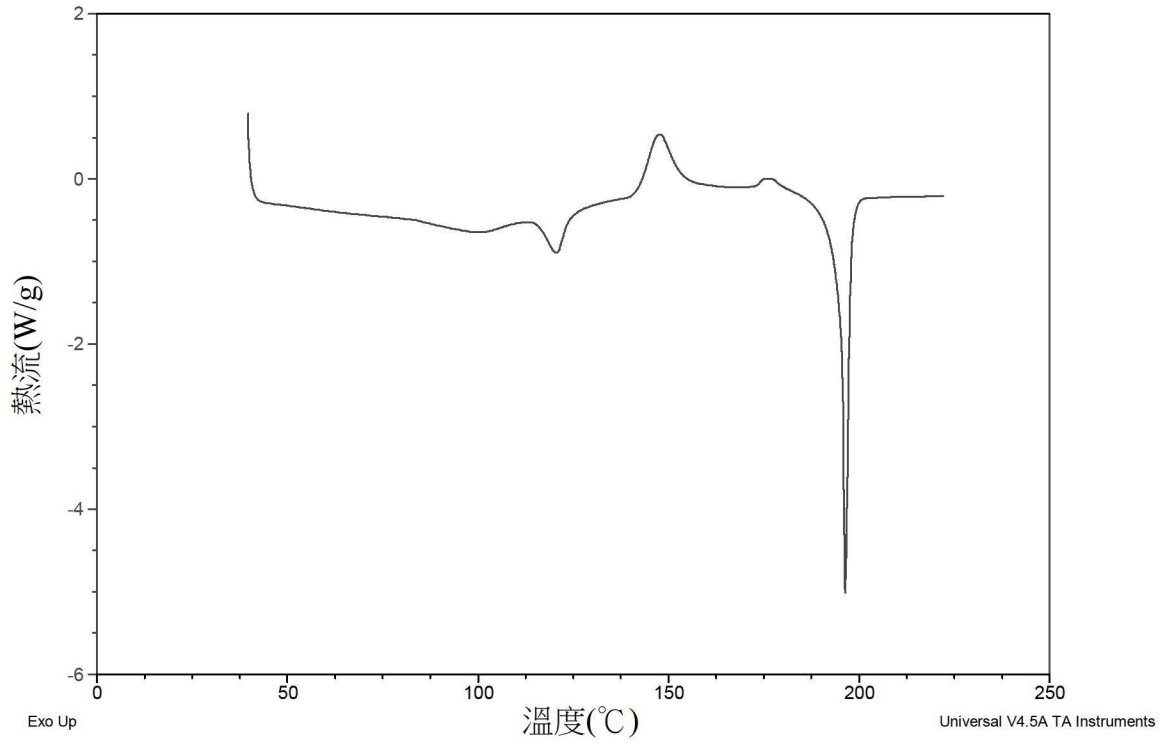
【圖18】



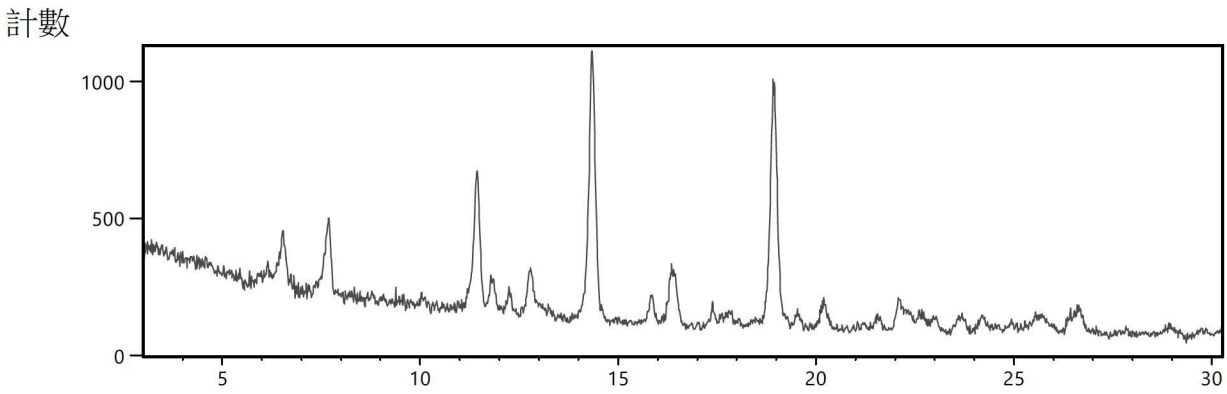
【圖19】


102
100
98
96
94
92
90
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
50
100
150
200
250
300
重量(%)
重量導數(%/°C)
溫度(°C)
Universal V4.5A TA Instruments

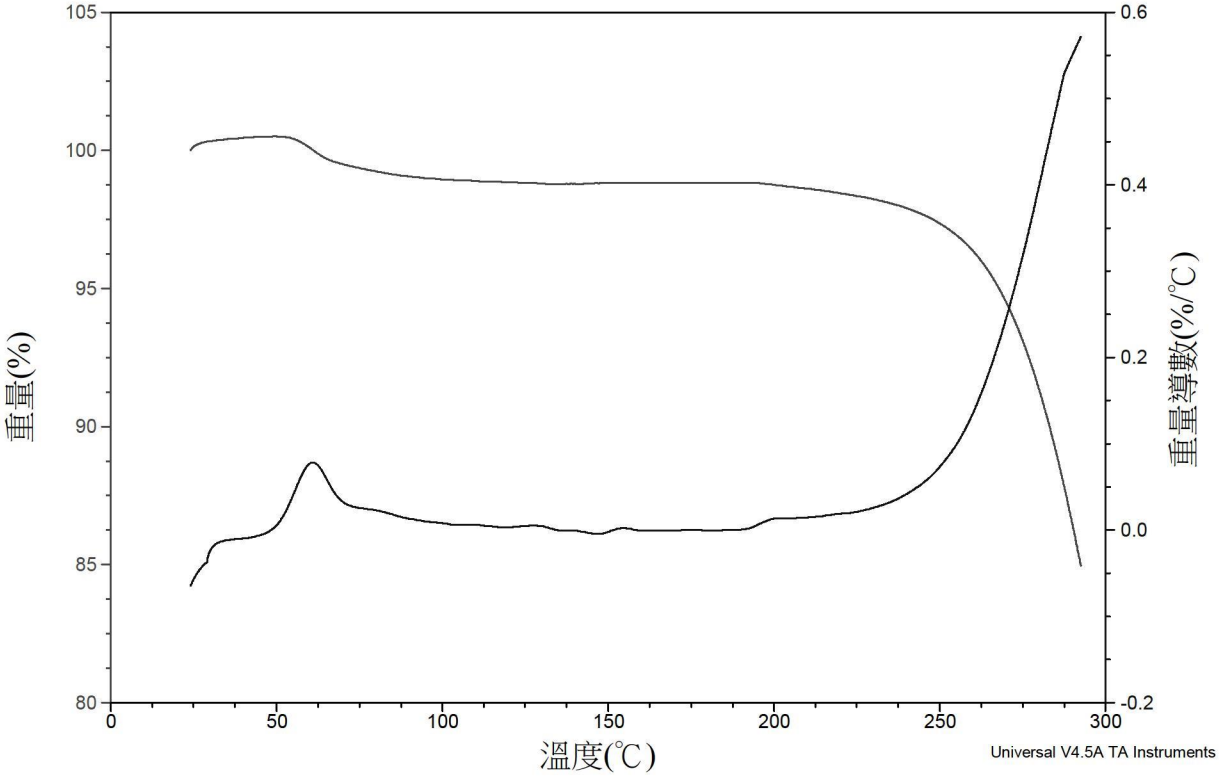
【圖20】


2
0
-2
-4
-6
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

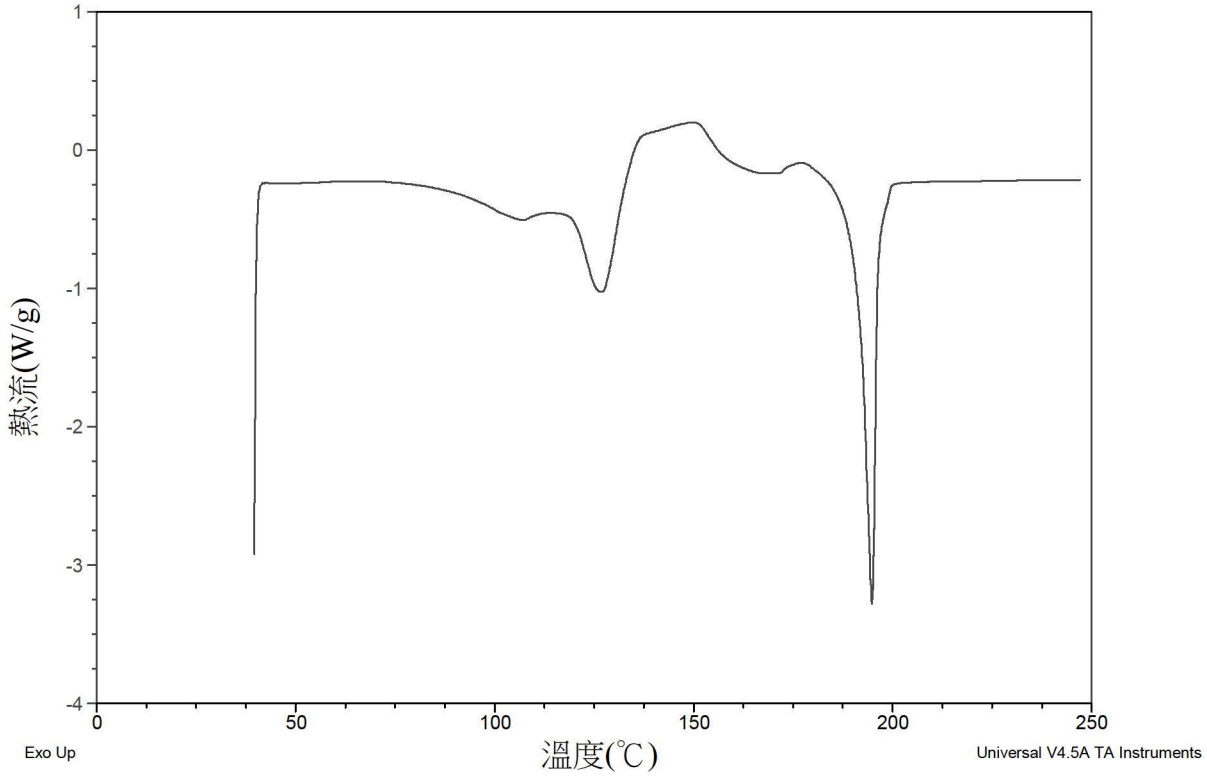
【圖21】



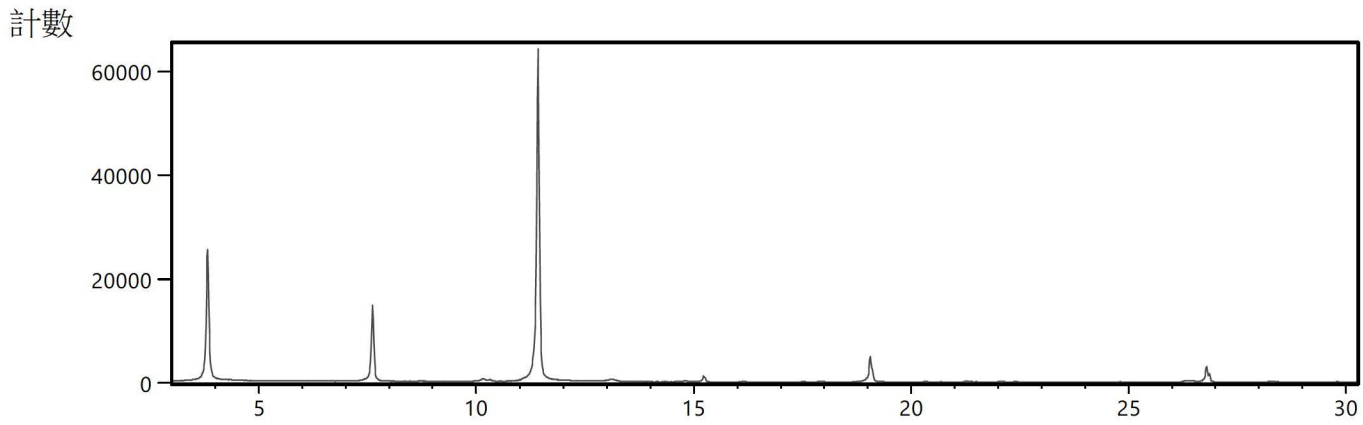
【圖22】


105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
重量(%)
重量導數(%/°C)
溫度(°C)
Universal V4.5A TA Instruments

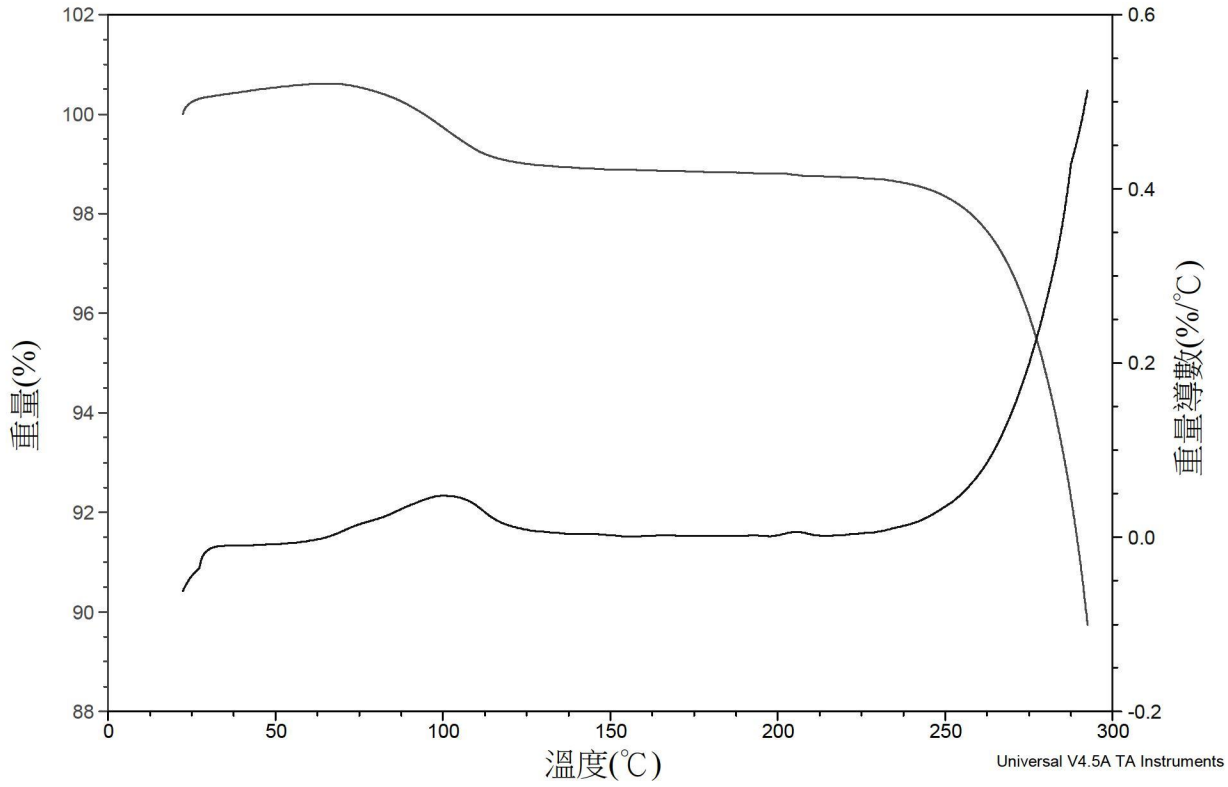
【圖23】


1
0
-1
-2
-3
-4
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

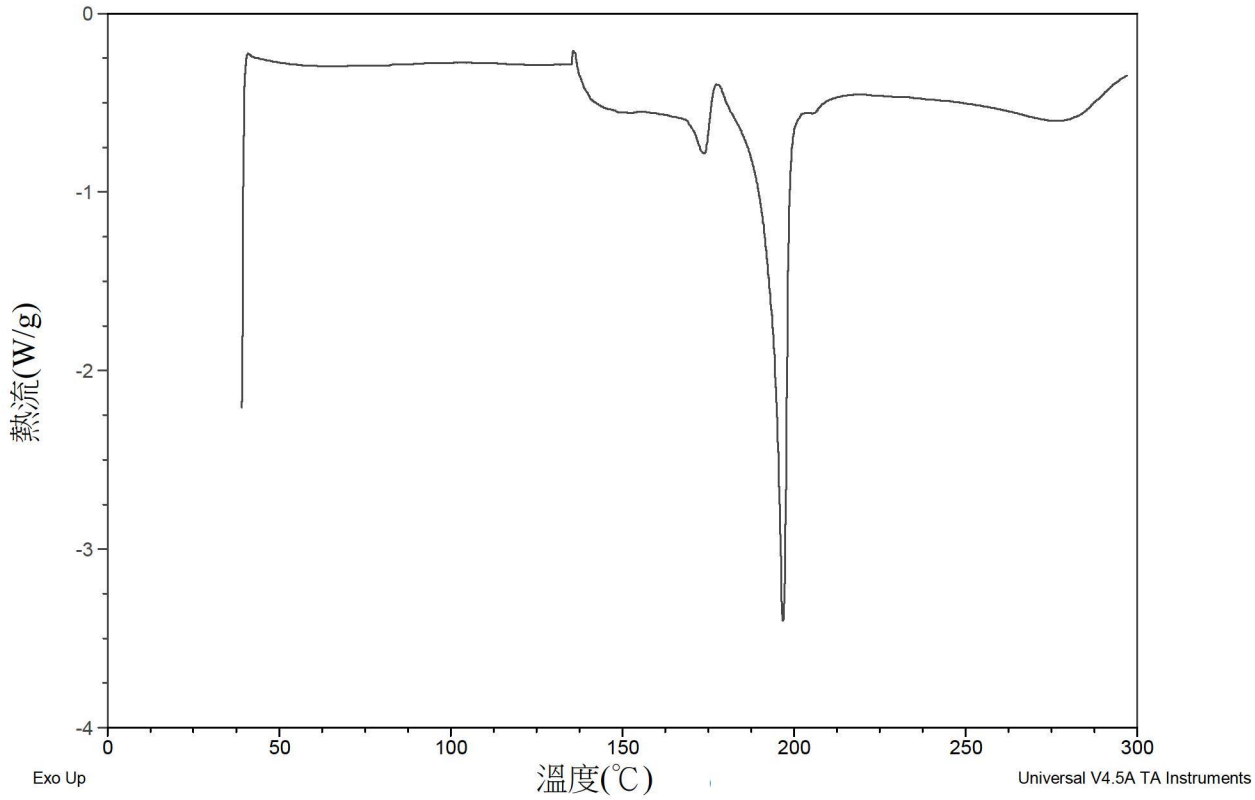
【圖24】



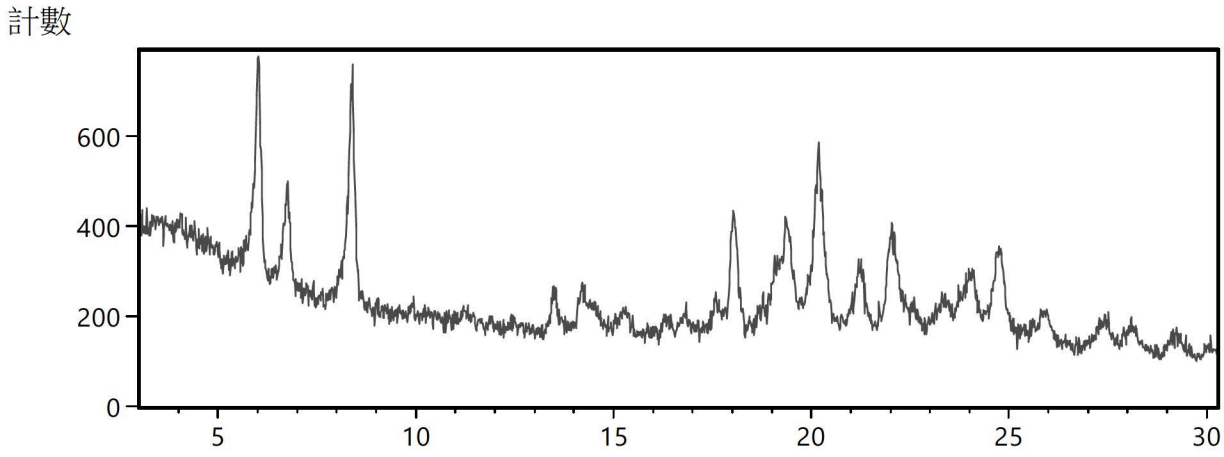
【圖25】


102
100
98
96
94
92
90
88
0
50
100
150
200
250
300
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
重量(%)
重量導數(%/℃)
溫度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

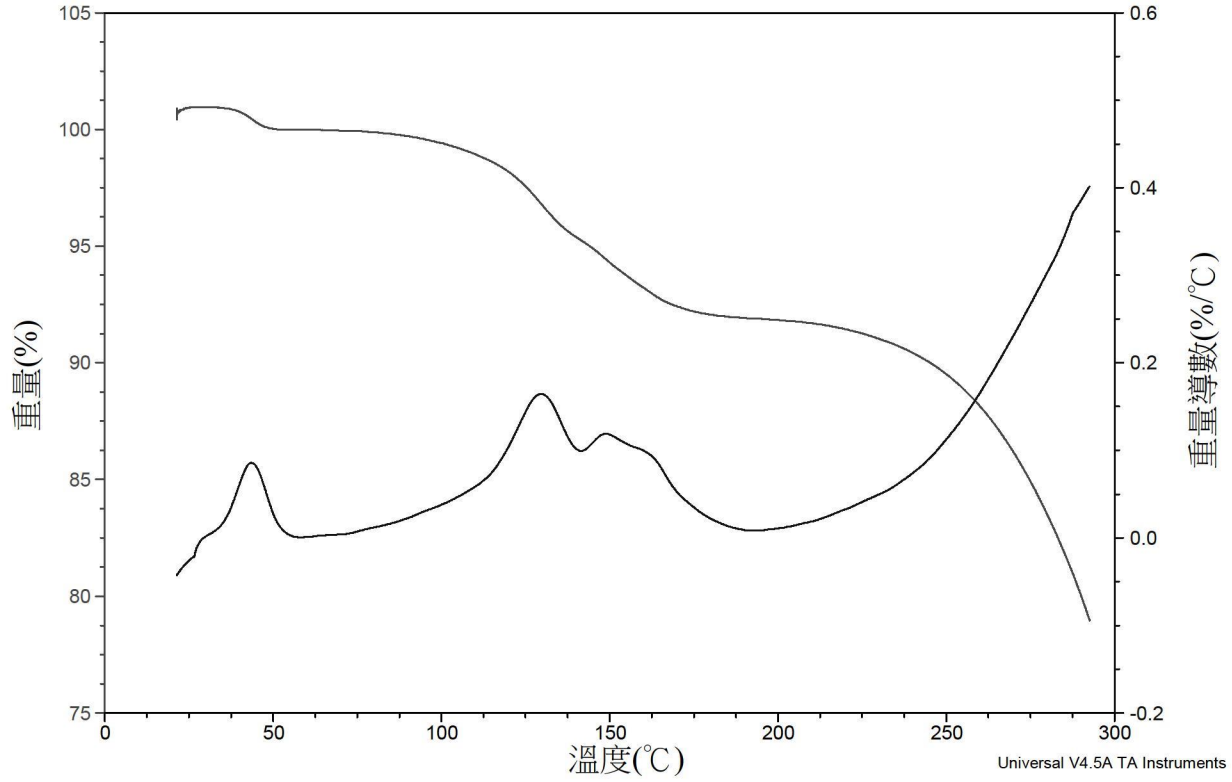
【圖26】


0
-1
-2
-3
-4
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

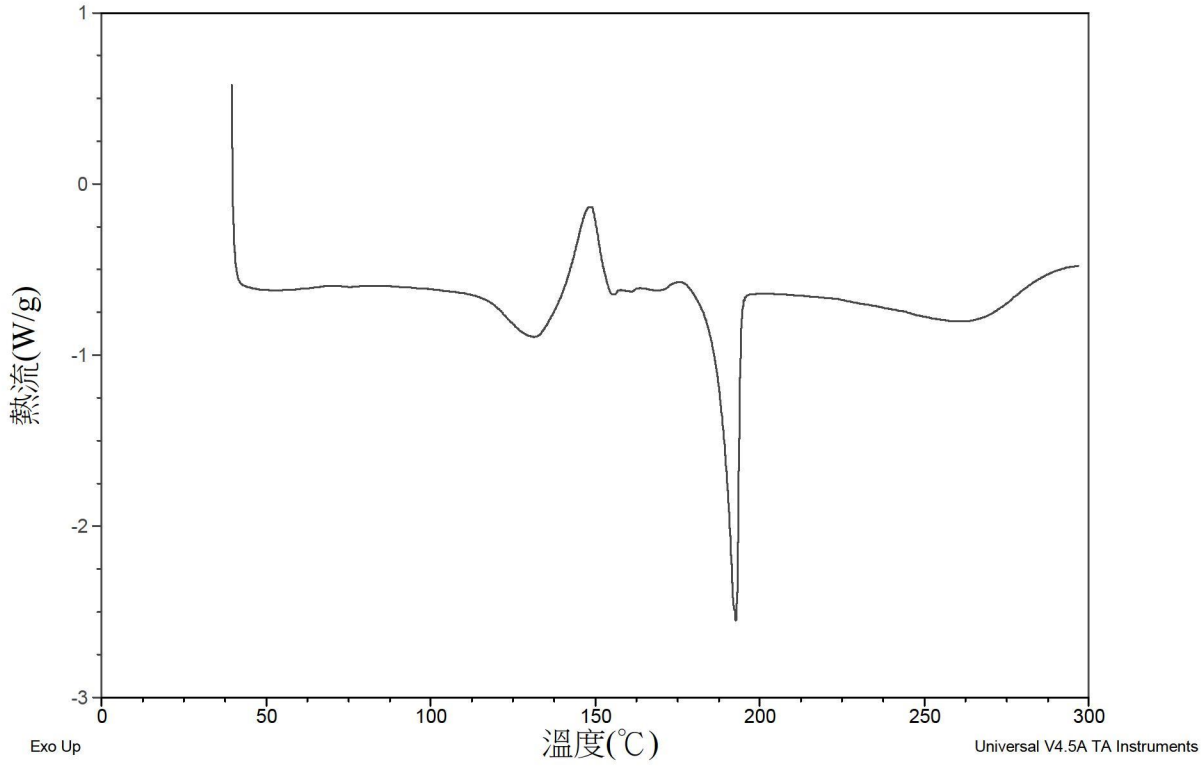
【圖27】



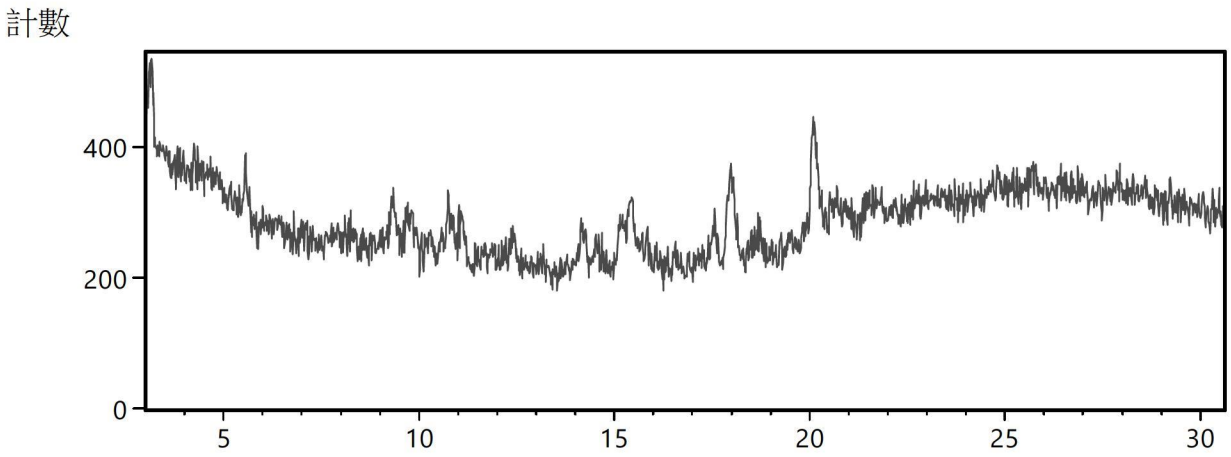
【圖28】


105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
重量(%)
重量導數(%/°C)
溫度(°C)
Universal V4.5A TA Instruments

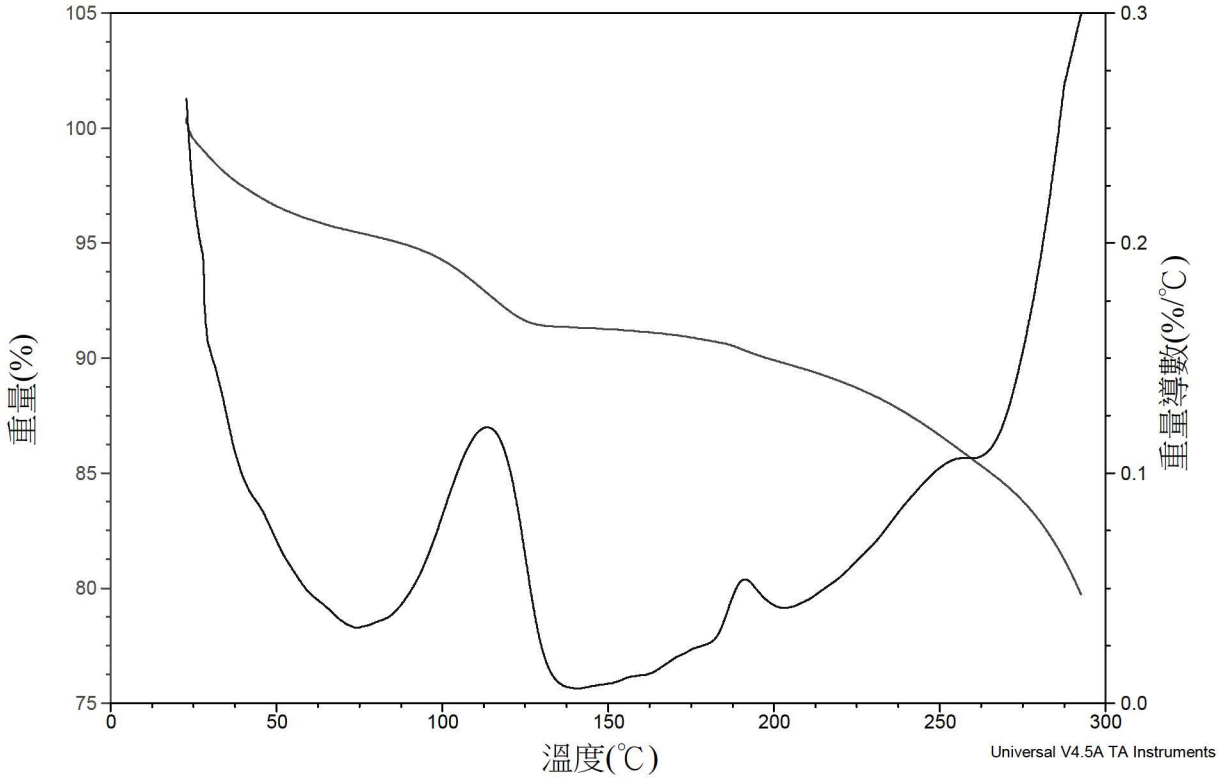
【圖29】


1
0
-1
-2
-3
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

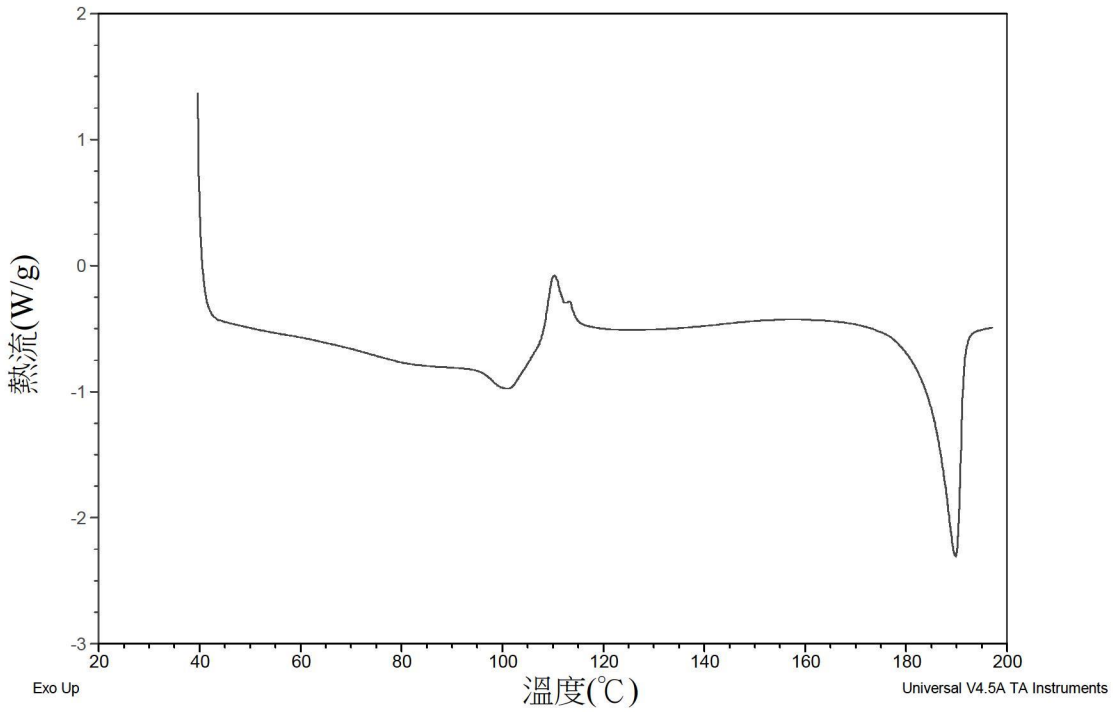
【圖30】



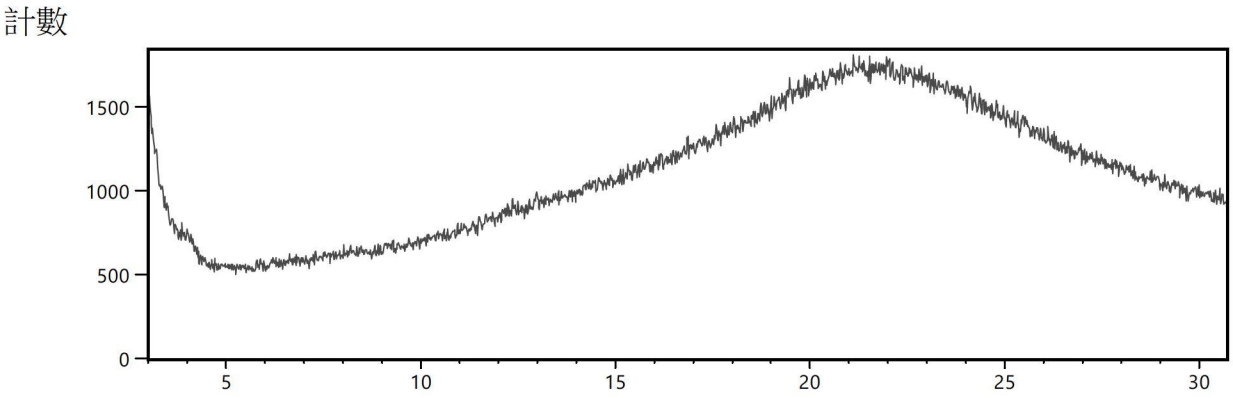
【圖31】


105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
0.3
0.2
0.1
0.0
重量(%)
重量導數(%/°C)
溫度(°C)
Universal V4.5A TA Instruments

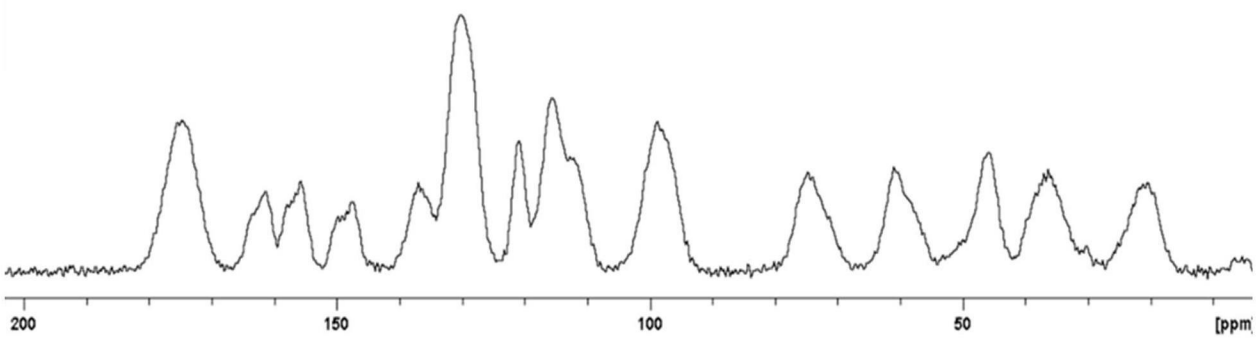
【圖32】


2
1
0
-1
-2
-3
熱流(W/g)
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Exo Up
溫度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

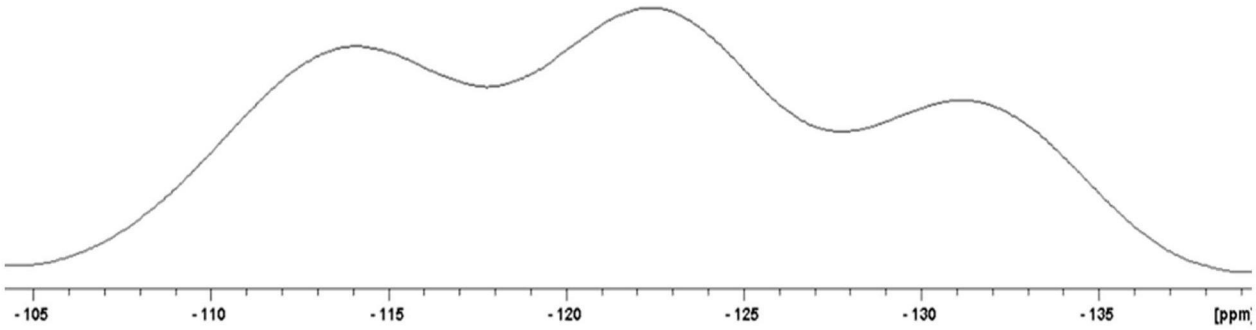
【圖33】



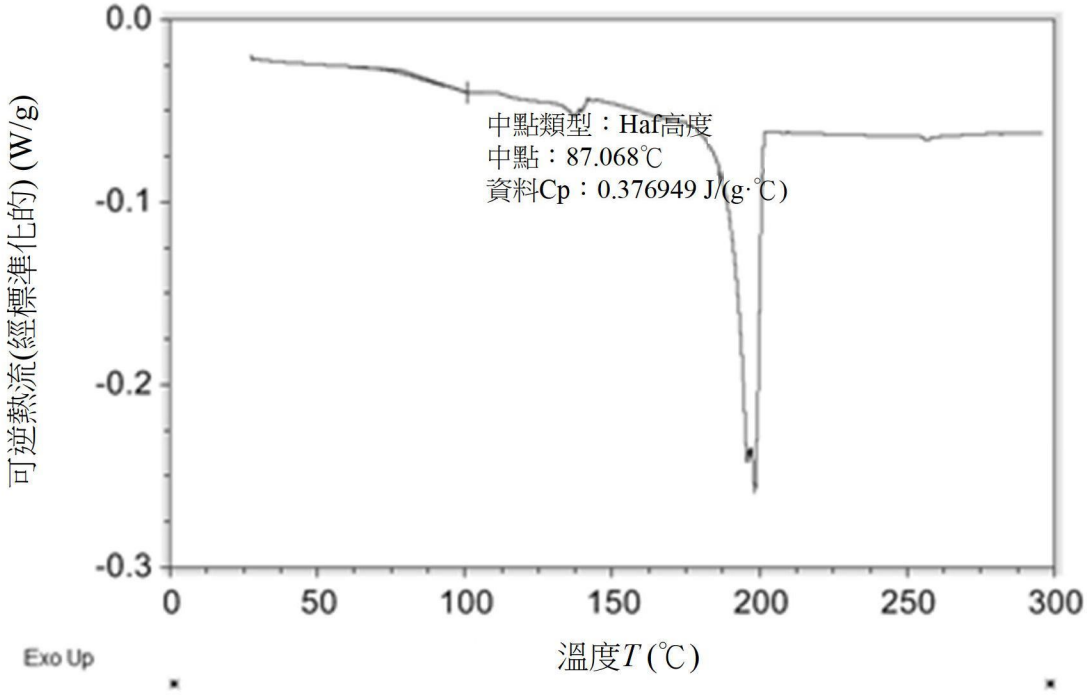
【圖34】



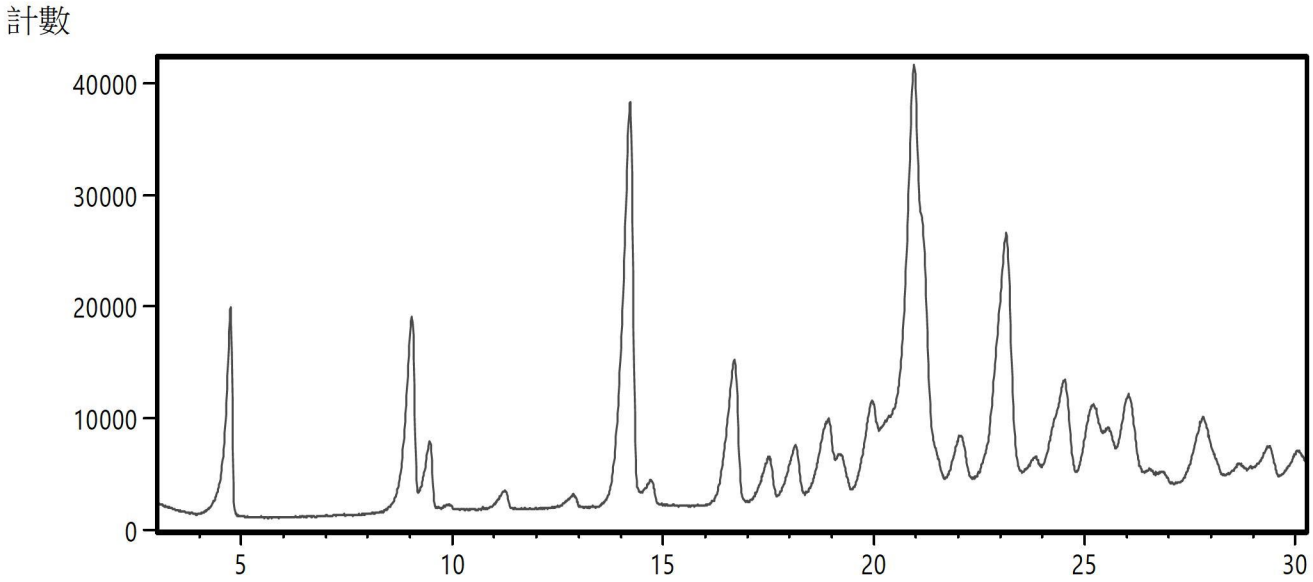
【圖35】



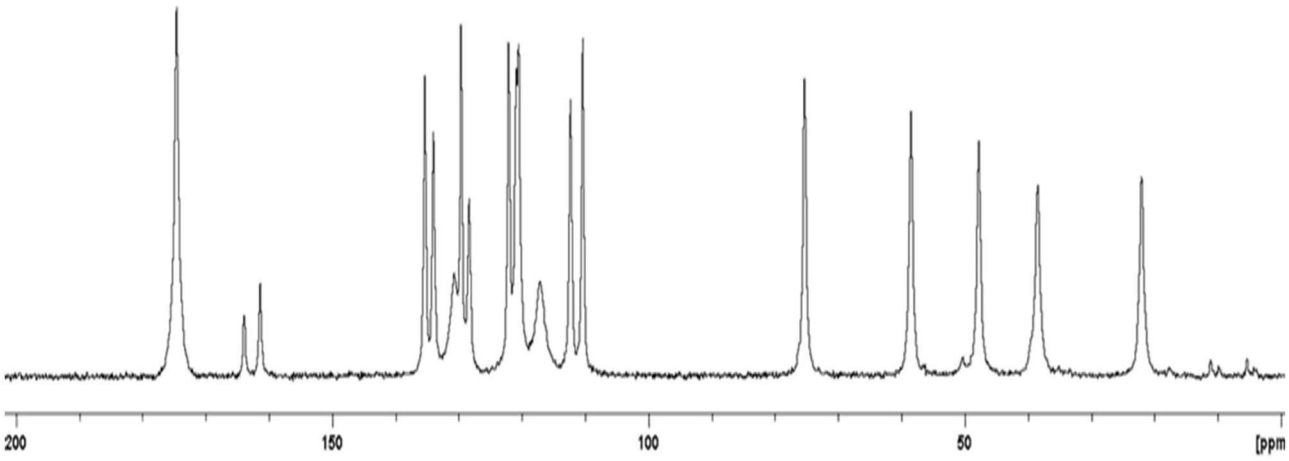
【圖36】


0.0
-0.1
-0.2
-0.3
0
50
100
150
200
250
300
可逆熱流(經標準化的) (W/g)
溫度T (℃)
Exo Up
中點類型：Haf高度
中點：87.068℃
資料Cp：0.376949 J/(g·℃)

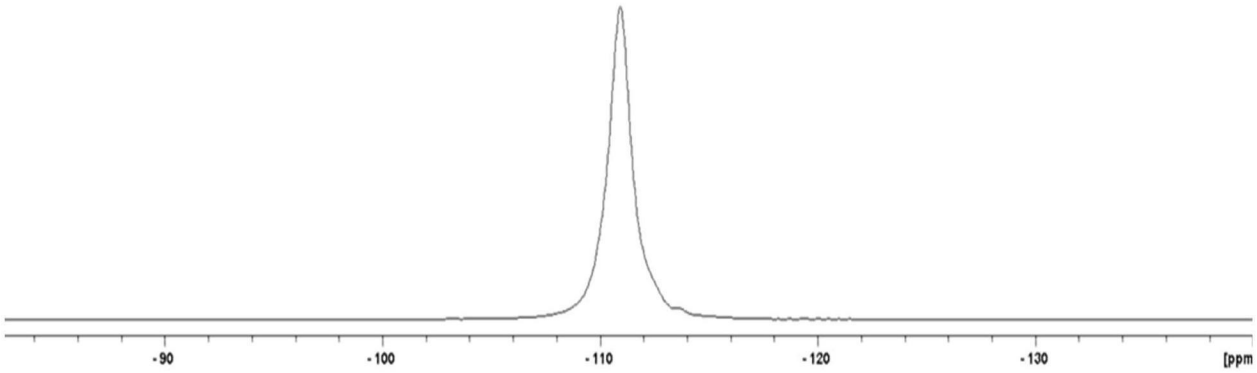
【圖37】



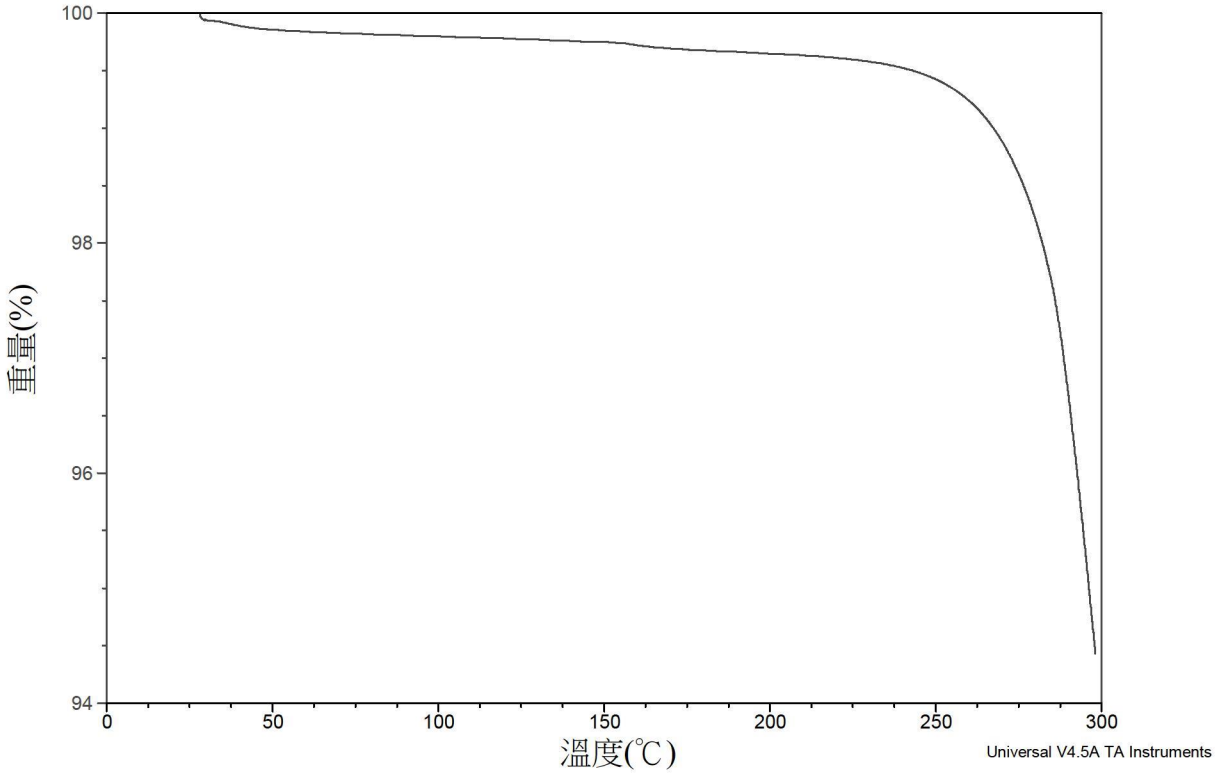
【圖38】



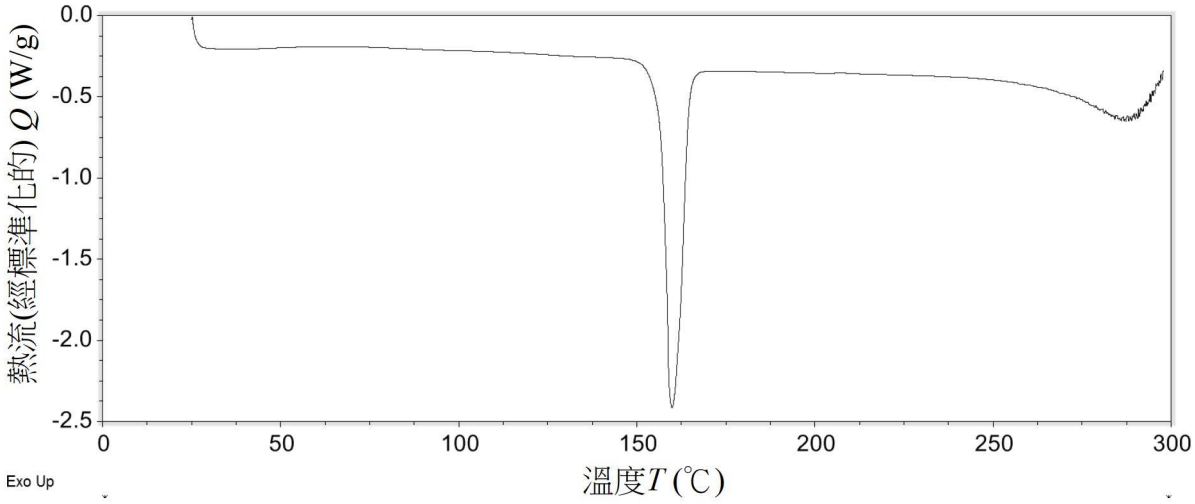
【圖39】



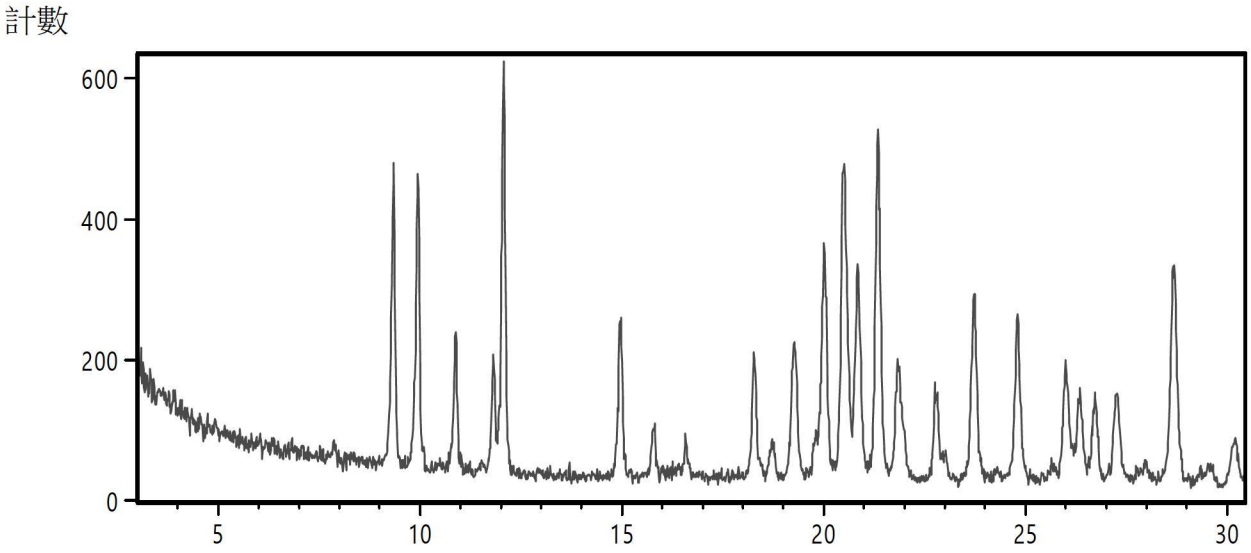
【圖40】


100
98
96
94
重量(%)
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

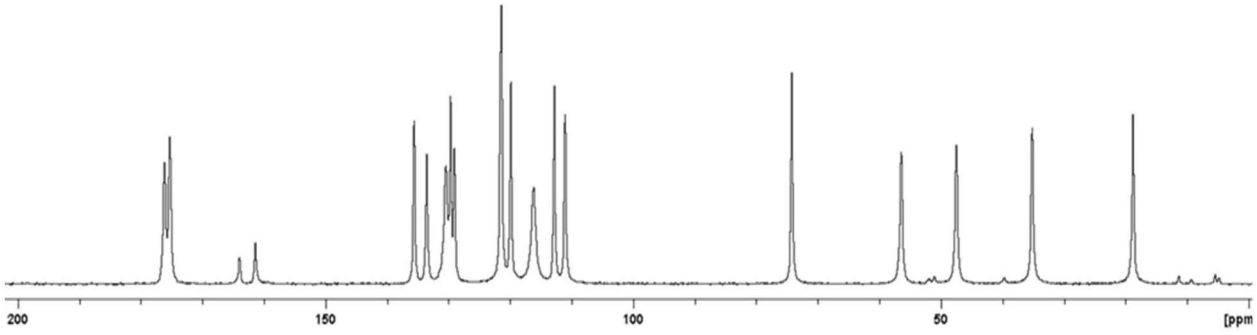
【圖41】



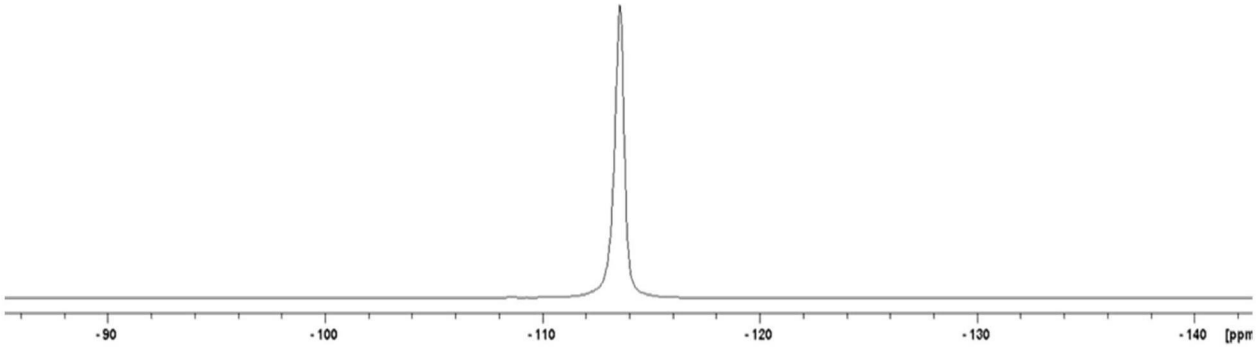
【圖42】



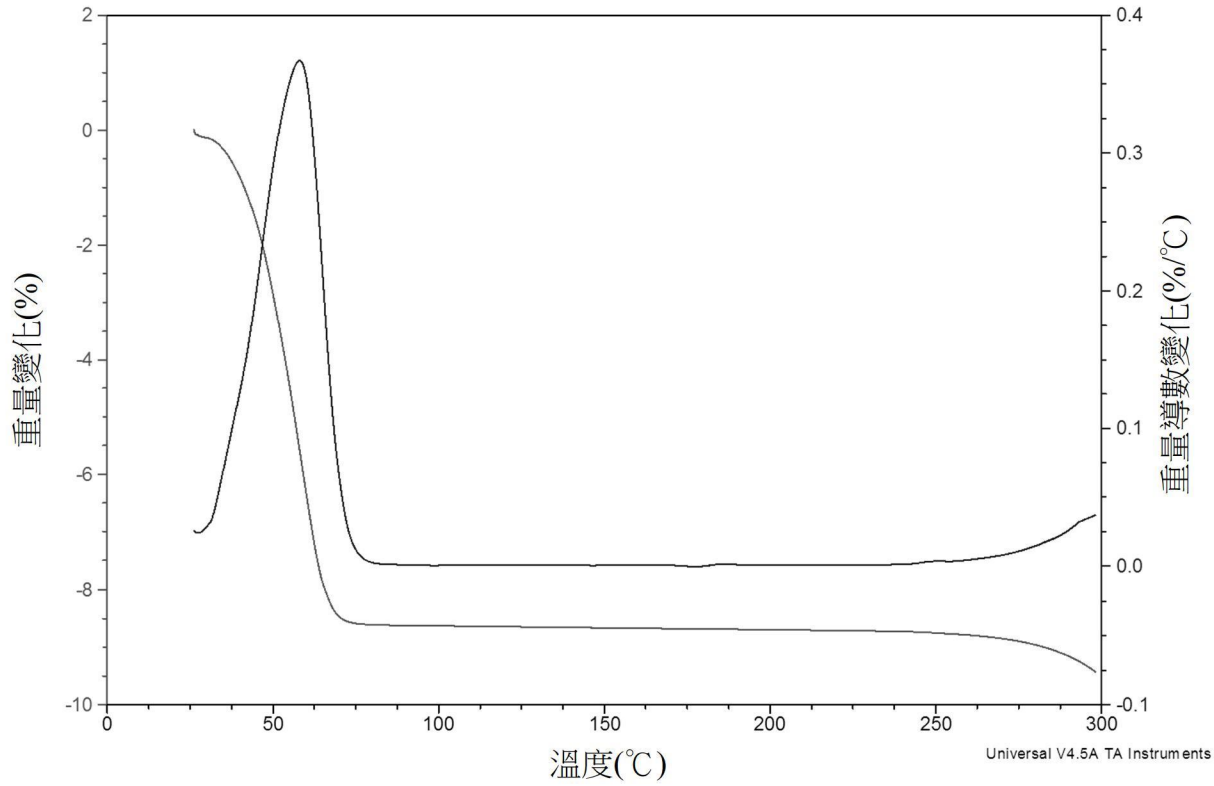
【圖43】



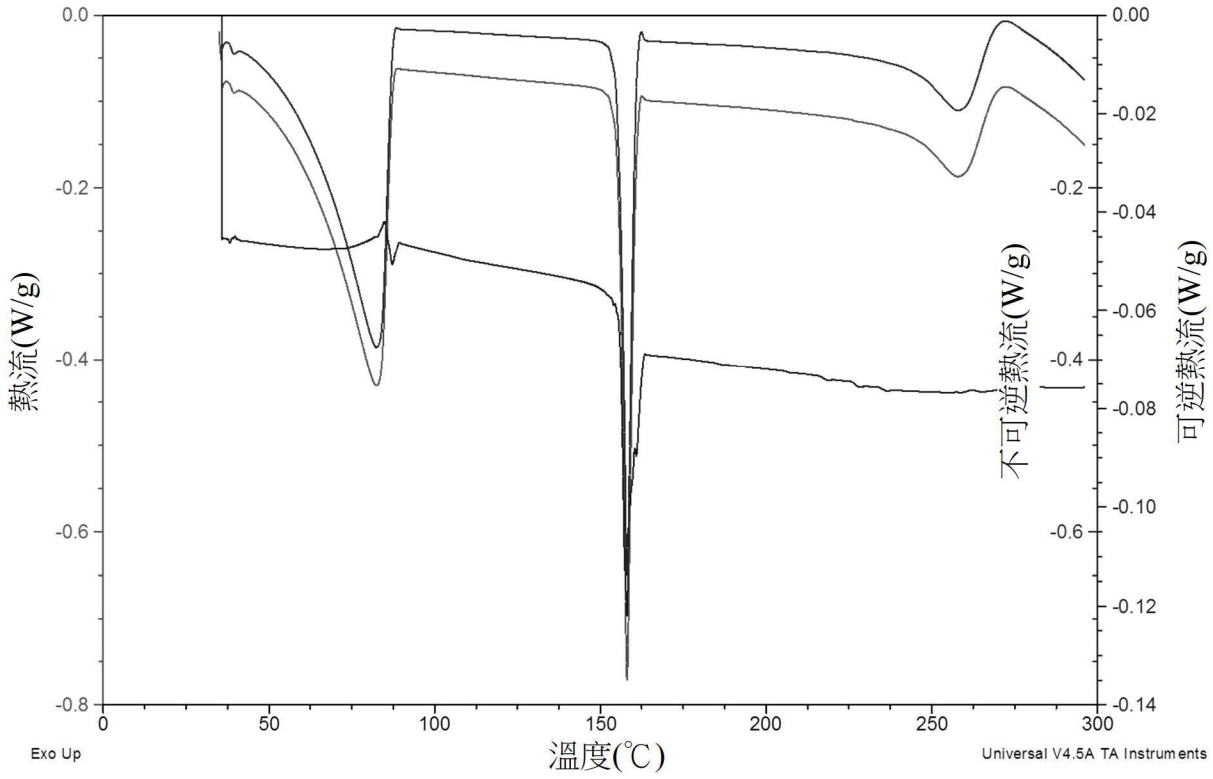
【圖44】



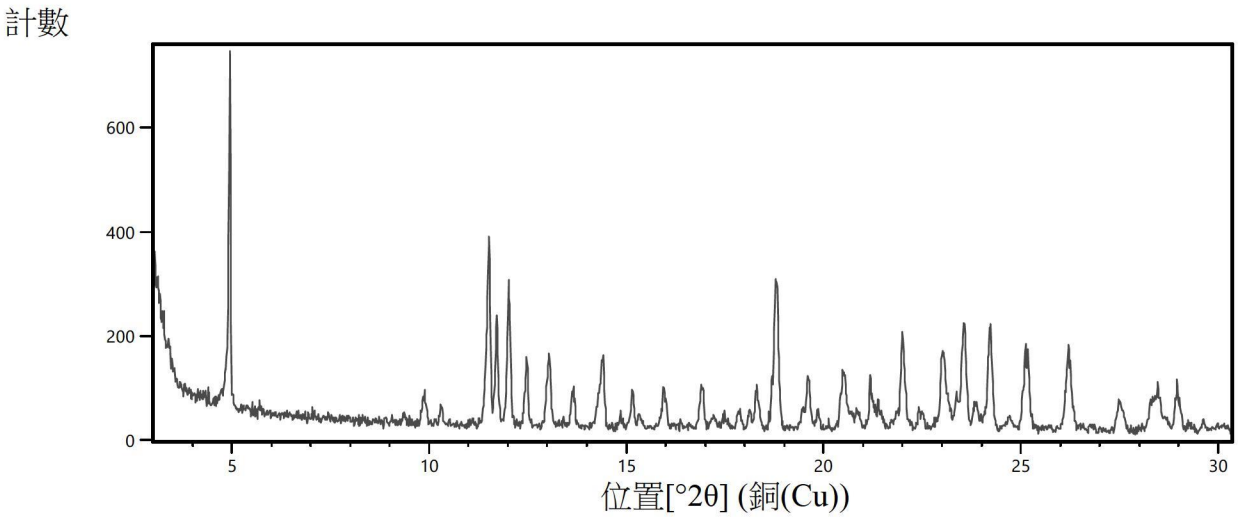
【圖45】


重量變化(%)
重量導數變化(%/°C)
溫度(°C)
Universal V4.5A TA Instruments
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
0
50
100
150
200
250
300

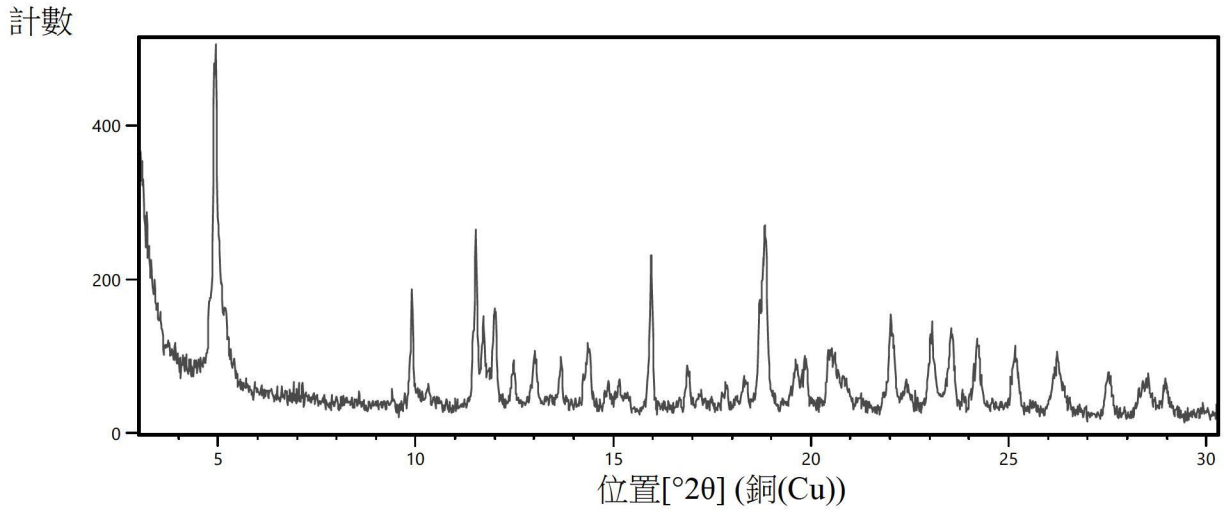
【圖46】


0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
熱流(W/g)
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
-0.12
-0.14
不可逆熱流(W/g)
可逆熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

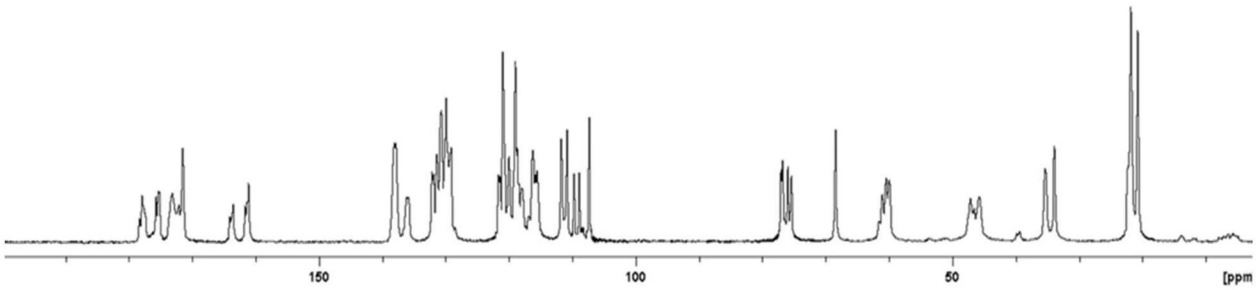
【圖47】



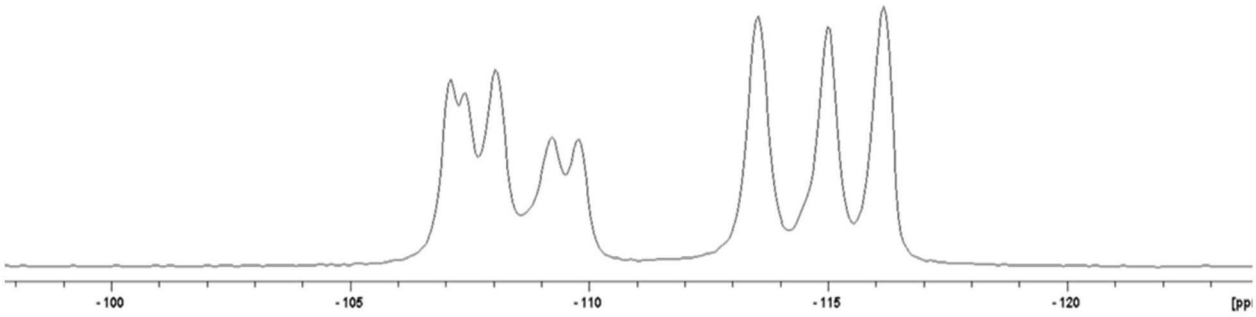
【圖48】



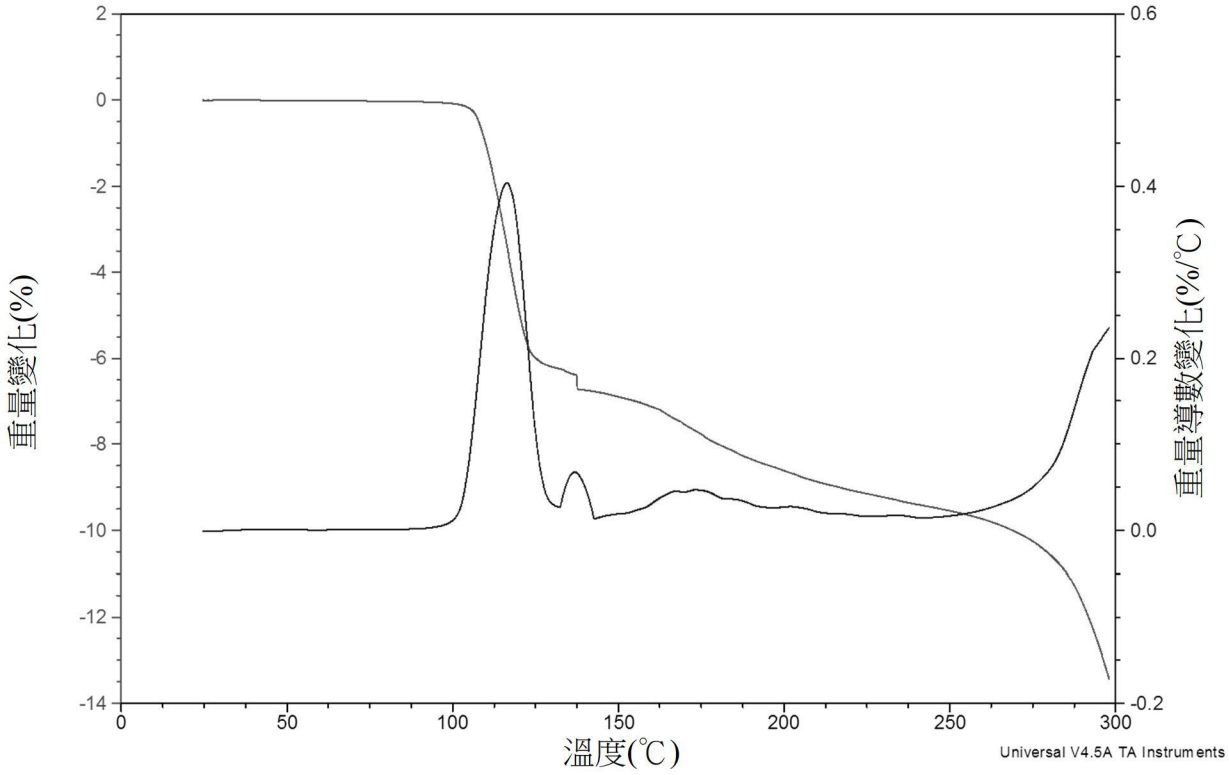
【圖49】



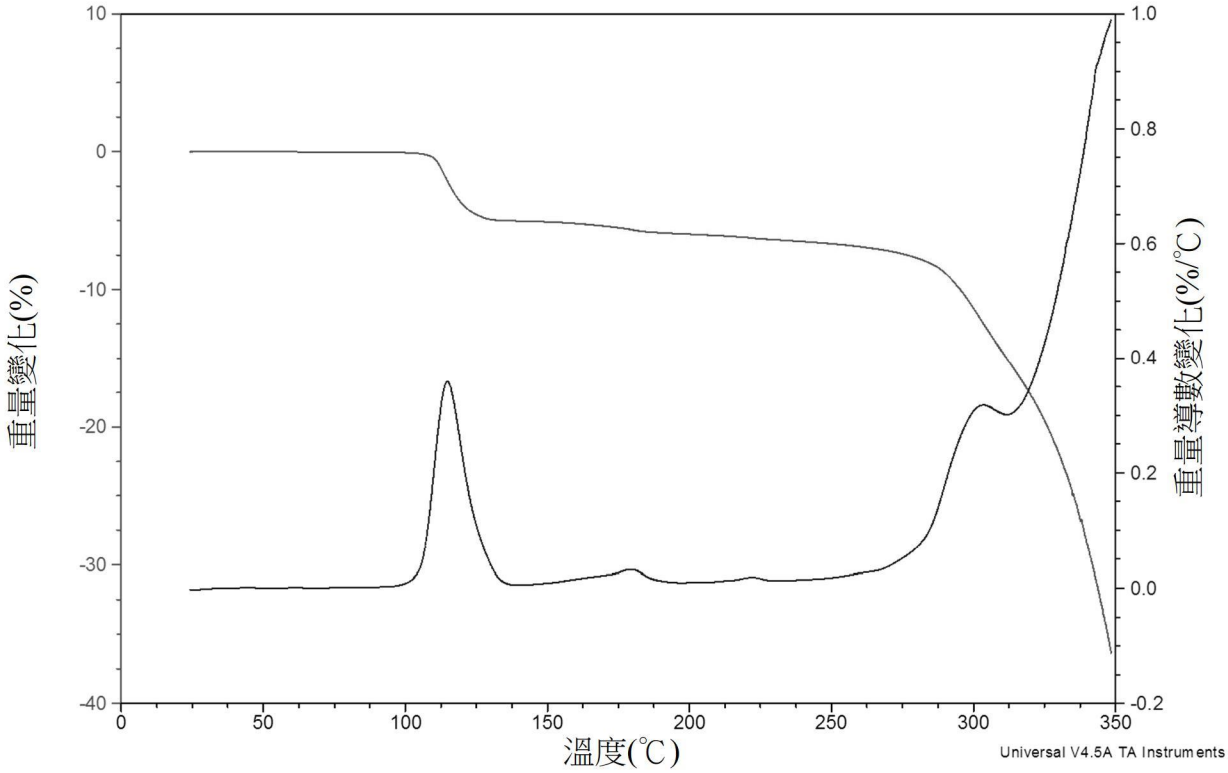
【圖50】



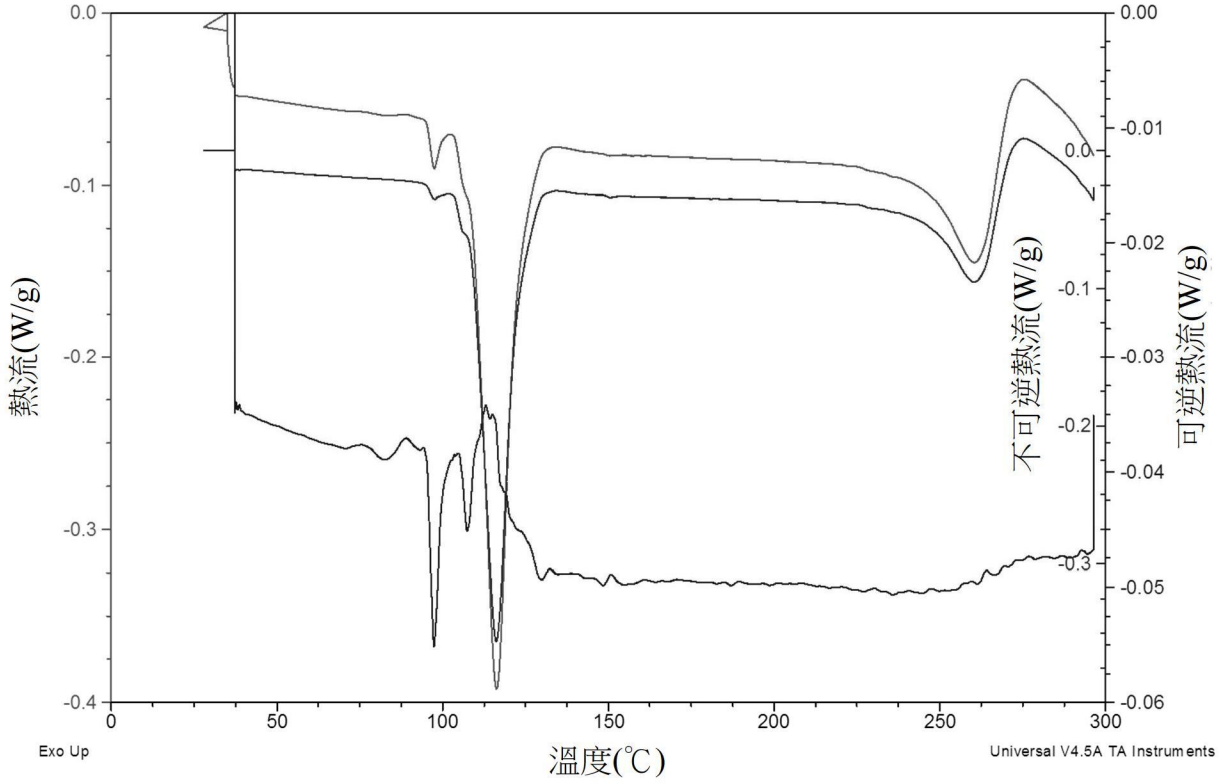
【圖51】


重量變化(%)
重量導數變化(%/°C)
溫度(°C)
Universal V4.5A TA Instruments
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
50
100
150
200
250
300

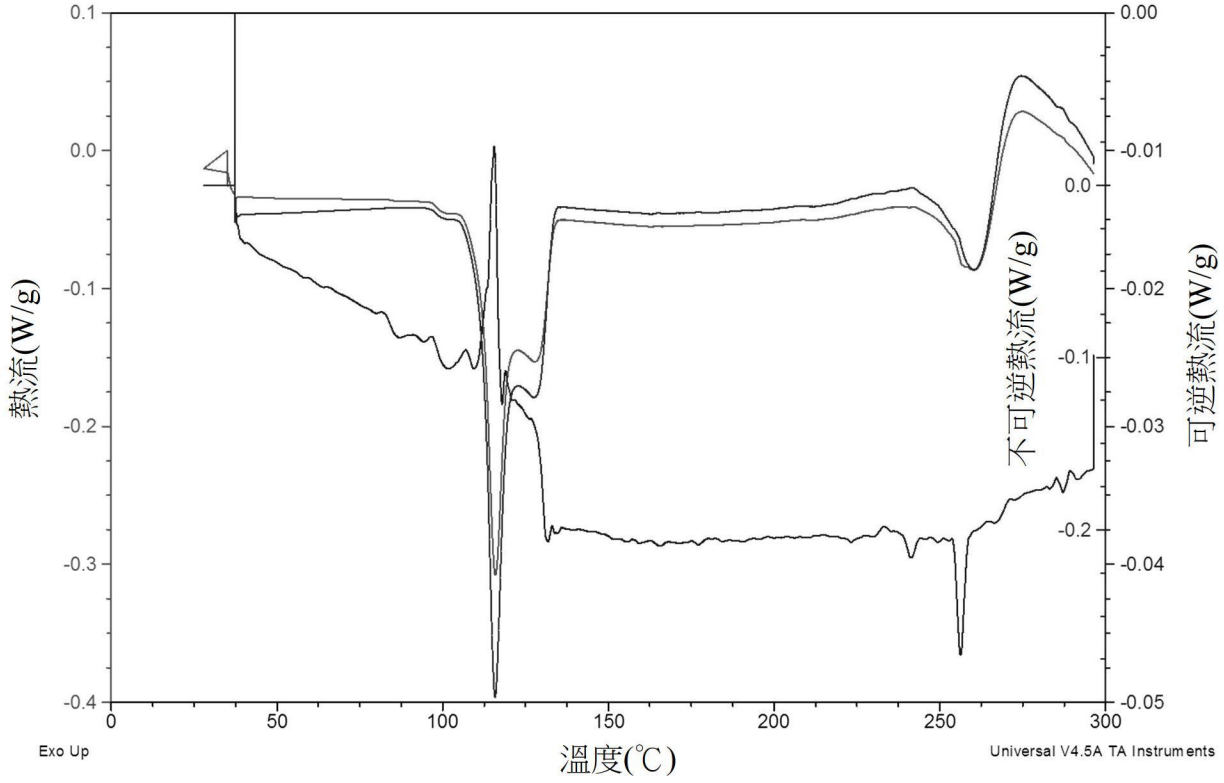
【圖52】


重量變化(%)
重量導數變化(%/°C)
溫度(°C)
Universal V4.5A TA Instruments
10
0
-10
-20
-30
-40
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
50
100
150
200
250
300
350

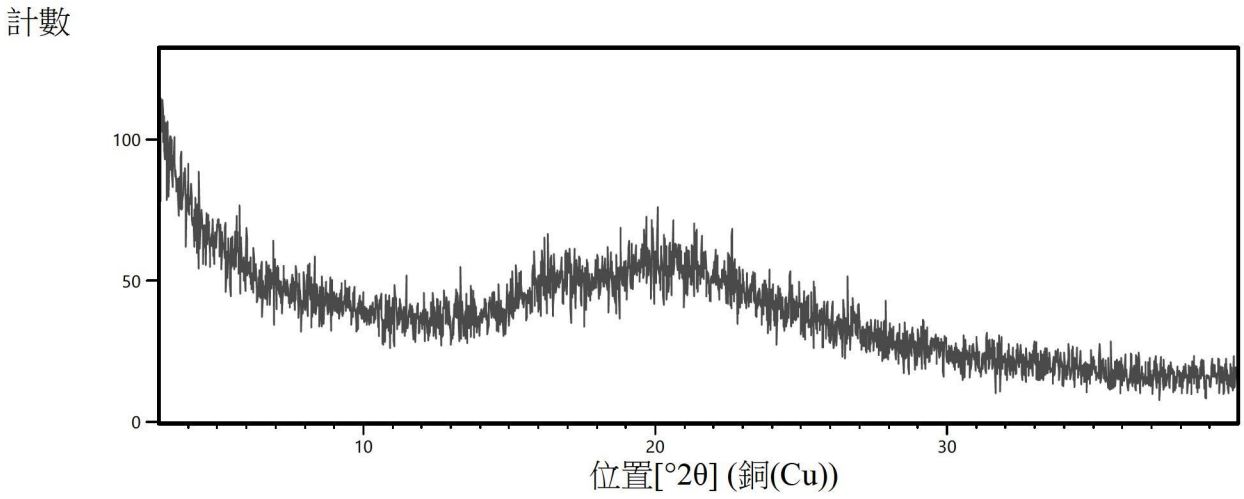
【圖53】


0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
熱流(W/g)
0.00
-0.01
0.0
-0.02
-0.1
-0.03
-0.2
-0.04
-0.3
-0.05
-0.06
不可逆熱流(W/g)
可逆熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Exo Up
溫度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

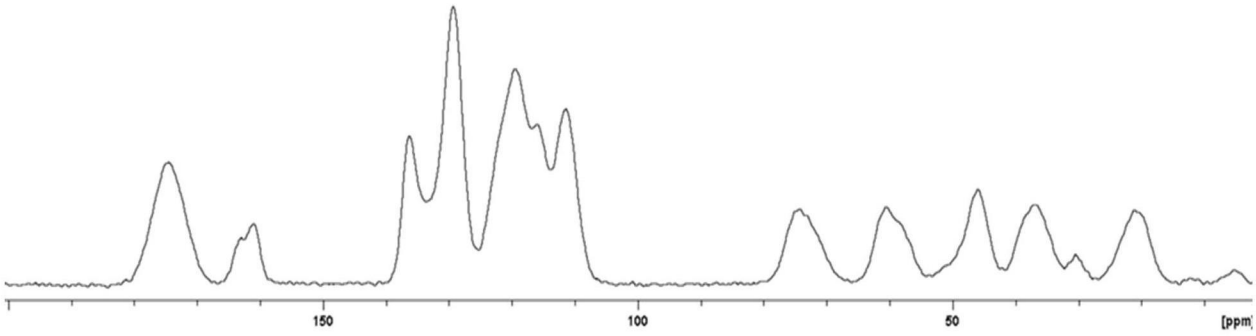
【圖54】


0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
熱流(W/g)
0.00
-0.01
0.0
-0.02
-0.1
-0.03
-0.2
-0.04
-0.05
不可逆熱流(W/g)
可逆熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Exo Up
溫度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

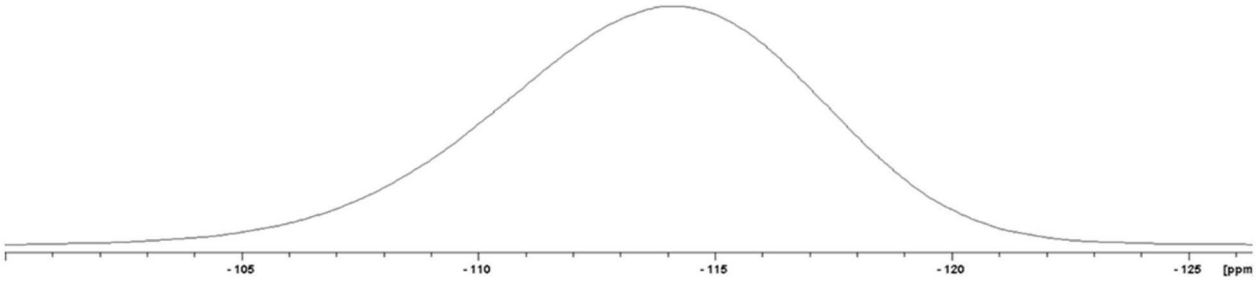
【圖55】



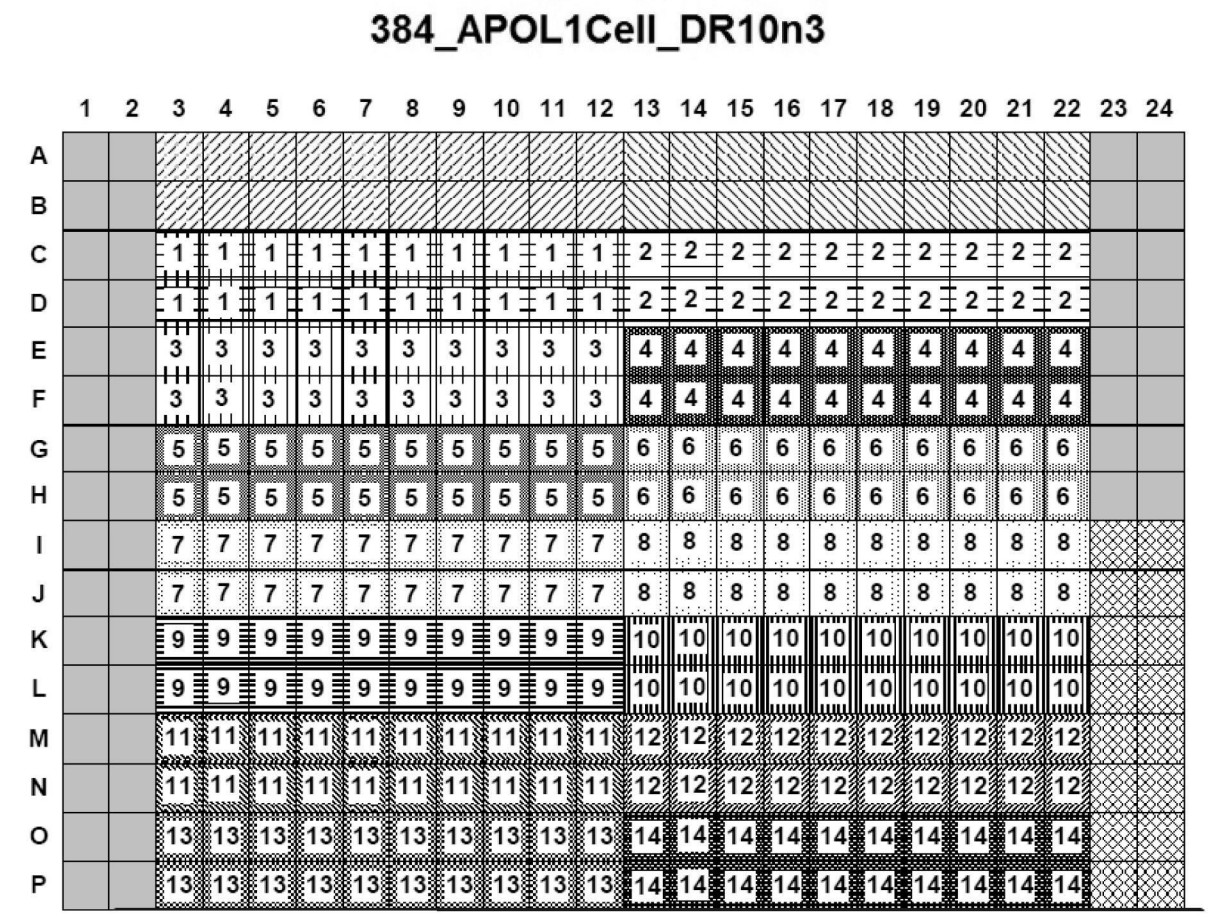
【圖56】



【圖57】



【圖58】



- 10點劑量反應
- 100 μM 最高最終分析於20 μL中之濃度
- 2.5倍連續稀釋
- DMSO體積總計200 nL
- 右至左
- 各培養盤1個複本
- 在東側及南側貼條碼
- 最終培養盤類型：Corning384 聚丙烯3656

=對照

=對照

=對照

【圖59】